

**DAS UNTERSCHIEDLICHE VERHALTEN
DER MYOKARDKONTRAKTILITÄT
WÄHREND DER NARKOSE MIT PROPANIDID
BZW. METHOHEXITAL BEIM MENSCHEN**

Bruno Bader

1973



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Institut für Anaesthesiologie
der Universität München
Vorstand: Prof. Dr. R. Beer

DAS UNTERSCHIEDLICHE VERHALTEN DER MYOKARDKONTRAKTILITÄT
WÄHREND DER NARKOSE MIT PROPANIDID BZW. METHOHEXITAL
BEIM MENSCHEN

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilian-Universität zu München
vorgelegt von
B r u n o B a d e r
aus Dinkelsbühl

München 1971

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. R. Beer

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 3.7.1973



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. EINLEITUNG.....	1
II. GRUNDLAGEN DER KONTRAKTILITÄTSBE- STIMMUNG AM INTAKTEN HERZEN	4
III. MESSMETHODEN	23
A. Registrierung des linksventrikulären Druckablaufes mittels Kathetertip- manometer	
B. Bestimmung des Kontraktilitätsindex $dp/dt \max$ / IP und des Intervalls vom Kontraktionsbeginn bis zum Zeit- punkt von $dp/dt \max$ ($t_{dp/dt \max}$)	
IV. GEPRÜFTE NARKOTIKA	29
A. Propanidid	
B. Methohexital	
V. VERSUCHSANORDNUNG UND UNTERSUCHUNGSGANG .	33
A. Für die Messung verwendete Geräte und ihre Anordnung	
B. Bestimmung der Meßgrößen, Krankengut und Untersuchungsablauf	

VI.	ERGEBNISSE.....	44
VII.	DISKUSSION	59
	A. Diskussion der Ergebnisse	
	B. Kritik der von uns zur Kontraktili- tätsbestimmung benutzten Parameter	
	C. Diskussion der Kreislaufwirkung der beiden Narkotika und ihrer Bedeutung für die klinische Praxis	
VIII.	ZUSAMMENFASSUNG	75
IX.	LITERATURVERZEICHNIS	77

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. EINLEITUNG.....	1
II. GRUNDLAGEN DER KONTRAKTILITÄTSBE- STIMMUNG AM INTAKTEN HERZEN	4
III. MESSMETHODEN	23
A. Registrierung des linksventrikulären Druckablaufes mittels Kathetertip- manometer	
B. Bestimmung des Kontraktilitätsindex $dp/dt \max$ / IP und des Intervalls vom Kontraktionsbeginn bis zum Zeit- punkt von $dp/dt \max$ ($t_{dp/dt \max}$)	
IV. GEPRÜFTE NARKOTIKA	29
A. Propanidid	
B. Methohexital	
V. VERSUCHSANORDNUNG UND UNTERSUCHUNGSGANG .	33
A. Für die Messung verwendete Geräte und ihre Anordnung	
B. Bestimmung der Meßgrößen, Krankengut und Untersuchungsablauf	

VI.	ERGEBNISSE.....	44
VII.	DISKUSSION	59
	A. Diskussion der Ergebnisse	
	B. Kritik der von uns zur Kontraktili- tätsbestimmung benutzten Parameter	
	C. Diskussion der Kreislaufwirkung der beiden Narkotika und ihrer Bedeutung für die klinische Praxis	
VIII.	ZUSAMMENFASSUNG	75
IX.	LITERATURVERZEICHNIS	77

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. EINLEITUNG.....	1
II. GRUNDLAGEN DER KONTRAKTILITÄTSBE- STIMMUNG AM INTAKTEN HERZEN	4
III. MESSMETHODEN	23
A. Registrierung des linksventrikulären Druckablaufes mittels Kathetertip- manometer	
B. Bestimmung des Kontraktilitätsindex $dp/dt \max$ / IP und des Intervalls vom Kontraktionsbeginn bis zum Zeit- punkt von $dp/dt \max$ ($t_{dp/dt \max}$)	
IV. GEPRÜFTE NARKOTIKA	29
A. Propanidid	
B. Methohexital	
V. VERSUCHSANORDNUNG UND UNTERSUCHUNGSGANG .	33
A. Für die Messung verwendete Geräte und ihre Anordnung	
B. Bestimmung der Meßgrößen, Krankengut und Untersuchungsablauf	

VI.	ERGEBNISSE.....	44
VII.	DISKUSSION	59
	A. Diskussion der Ergebnisse	
	B. Kritik der von uns zur Kontraktilitätsbestimmung benutzten Parameter	
	C. Diskussion der Kreislaufwirkung der beiden Narkotika und ihrer Bedeutung für die klinische Praxis	
VIII.	ZUSAMMENFASSUNG	75
IX.	LITERATURVERZEICHNIS	77

I. EINLEITUNG

Während der Narkose mit dem Kurznarkotikum Propanidid (Epontol^R der Firma Bayer AG) traten in den letzten Jahren immer wieder Fälle von Kreislaufversagen auf (2, 28, 29, 36). Beobachtet wurden schwere Komplikationen, angefangen vom Blutdruckabfall bis zum Kreislaufstillstand. Selbst einige Todesfälle mußten verzeichnet werden.

Diese Zwischenfälle durch Herzkreislaufversagen veranlaßten eine im größeren Rahmen durchgeführte Untersuchung der Kreislaufwirkung von Propanidid und im Vergleich dazu von Methohexital (Brevimytal-Natrium^R der Firma Eli Lilly GMBH), ebenfalls eines Kurznarkotikums. Dabei gingen unseren speziellen Untersuchungen an Patienten Untersuchungen am isolierten Papillarmuskel von Meerschweinchenherzen und am intakten Herzen im Tierversuch mit Hunden voraus (47, 48, 49).

Herzkreislaufversagen kann durch zweierlei ursächliche Störungen hervorgerufen werden: Einmal durch gestörte Kreislaufregulation, also primär durch Versagen der Peripherie, zum anderen durch eine gestörte Herzfunktion. Am intakten Herz in situ lassen sich die reine Pumpfunk-

tion, die von hämodynamischen Größen beeinflusst wird, und der kreislaufunabhängige myokardiale Zustand unterscheiden.

Messungen von Parametern der Hämodynamik wie Herzminutenvolumen, Aortendruck, Herzfrequenz und Gefäßwiderstand werden in der Klinik schon vielfach durchgeführt. Mit diesen Kreislaufgrößen untersuchten bereits BEER (2), CLARCE und DUNDEE (7), HENSCHEL und BUHR (19), LANGREHR (28), PODLESCH und ZINDLER (37), SCHORER und FOERSTER (44), WIRTH und HOFFMEISTER (56) und andere die Kreislaufwirkung von Propanidid. Eine exakte Bestimmung des myokardialen Zustandes dagegen wurde unter dieser Narkose nicht vorgenommen. Solche Messungen erschienen uns insofern wichtig, da wir der Meinung waren, daß das Kurznarkotikum Propanidid und in ähnlicher Weise Methohexital gerade eine inotrope Änderung am Herzen verursacht. Im einzelnen werden folgende Fragestellungen untersucht und beantwortet:

Zum einen mußten wir die klinische Verwendbarkeit eines "Kontraktilitätsindex" untersuchen. Dieser Index wurde von SIEGEL und SONNENBLICK (45, 46) aus der isometrischen Spannungskurve im Versuch am isolierten Papillarmuskel und am kreislaufisolierten Gesamtherzen abgeleitet und von VERAGUT und KRAYENBÜHL (23, 55) bei der Auswertung der

Ventrikeldruckkurve des intakten Herzens im Tierversuch in modifizierter Form übernommen. Daran schließt sich die Überprüfung der für diese Messung notwendigen Untersuchungsmethode mittels eines Spezialkatheters, des Kathetertipmanometers.

Zum anderen versuchen wir eine Kritik der bisher vielfach zur Bestimmung des Myokardzustandes verwendeten Parameter der Hämodynamik, nämlich des Herzschlagvolumens und der ventrikulären Druckanstiegsgeschwindigkeit. Im Zusammenhang mit der letztgenannten Größe prüften wir die von MASON (34) angegebene Verwendbarkeit eines Zeitparameters zur Kontraktilitätsmessung, der das Intervall vom Beginn der Kontraktion bis zum Punkt der maximalen Druckanstiegsgeschwindigkeit in Sekunden wiedergibt.

Weiterhin untersuchten wir die Wirkung des Propanidid auf den Myokardzustand durch Messungen im linken Ventrikel und die daraus sich ergebenden Kreislaufveränderungen im Vergleich zu Methohexital. Aus unseren Ergebnissen wird eine Kritik der beiden Narkotika hinsichtlich ihrer Indikationsstellung in der Klinik abgeleitet.

II. GRUNDLAGEN DER KONTRAKTILITÄTSBESTIMMUNG AM INTAKTEN HERZEN

Zur Bestimmung der Kontraktilität eines Muskels muß der Vorgang seiner Verkürzung registriert werden. Da am intakten Herzen diese Verkürzungsvorgänge nicht nur direkt durch myokardiale Zustandsänderungen, sondern auch indirekt durch Variation der Kreislaufgrößen beeinflusst werden, erfordert eine Kontraktilitätsbestimmung, die genannten Größen genau zu differenzieren und einzuordnen. Ideal für die Messung der Kontraktilität wäre, wenn man die hämodynamischen Störmomente durch Konstanthalten der Kreislaufgrößen ausschalten könnte. Beim Herz in situ und für die klinische Arbeit ist dieser Zustand natürlich nicht zu verwirklichen, sodaß eine Kontraktilitätsmessung gefunden werden muß, die selbst in keinerlei Abhängigkeit von Kreislaufveränderungen steht (4, 20).

Vereinfachungen bei der Messung ergeben sich am isolierten Papillarmuskelpräparat durch die Möglichkeit, äußere Faktoren konstant zu halten. Durch eine solche Isolierung der Kontraktionsvorgänge konnte in den letzten Jahren die Papillarmuskelmechanik durch ABBOTT und MOMMAERTS (1), SONNENBLICK (50, 51), SIEGEL und SONNENBLICK (45, 46) und andere analysiert werden.

In der Muskelaktivität werden zwei Phasen der Kontraktion unterschieden: Die isometrische und die isotone Phase.

Die isometrische Phase ist durch eine bei fester Fixierung beider Muskelenden ständig konstante Muskellänge gekennzeichnet. Nach Stimulation durch einen elektrischen Reiz tritt keine sichtbare Muskelverkürzung auf, sondern es ist lediglich eine auf die beiden Fixierpunkte erhöhte Kraftentwicklung meßbar. Die Ruhespannung des Muskels vor der Stimulation wird durch beliebige Wahl der Muskellänge, bezeichnet als Preload, durch Veränderung des Abstandes der beiden Fixierpunkte erhalten. Eine Preloadänderung bewirkt eine entsprechende Veränderung des nach Reizung auftretenden Spannungsablaufes.

Die isotone Phase der Muskelverkürzung ist durch eine äußerlich sichtbare Gesamtverkürzung des Muskels charakterisiert. Das eine Muskelende ist fixiert, während das andere unbefestigt bleibt und durch bestimmte Gewichte belastet werden kann. Um eine exakt bestimmbare Faserausgangslänge festzulegen, wird dieses freie Muskelende vor Reizbeginn mit einem kleinen Gewicht, dem Preload, vorbelastet. Ein gesetztes Preload definiert eine bestimmte Faseraus-

gangslänge. Nach Reizung des Muskels wird bei Kontraktionsbeginn das freie Muskelende mit einem zusätzlichen Gewicht, dem Afterload, belastet, sodaß der Muskel bei seiner Verkürzung ein Gesamtgewicht bestehend aus Preload und Afterload tragen muß. Der isotone Kontraktionsvorgang läßt sich beliebig durch Afterloadänderung variieren, wobei durch ein konstantes Preload die Ausgangslänge der Muskelfaser bestimmt wird.

Um die verschiedenen mechanischen Eigenschaften der beiden Kontraktionsphasen zu verstehen, ist eine Erklärung der elementaren mechanischen Muskelvorgänge nötig. Bei der Entwicklung der Papillarmuskelmechanik wurde bisher allgemein das für den Skelettmuskel aufgestellte Zweikomponenten-Modell nach HILL auch für den Herzmuskel gültig angesehen (45, 51). Demnach verkürzt sich nach Stimulation aktiv die eine Komponente, die aktiven kontraktile Elemente (CE), durch eine sich im molekularen Bereich abspielende Interaktion von Aktin- und Myosinfilamenten unter dem Einfluß von ATP und Ca^{++} -Ionen. In Serie sind dazu die passiven serienelastischen Elemente (SE), die zweite Komponente, geschaltet, die ähnlich einer Spiralfeder, jedoch nicht linear - entsprechend dem Hook'schen Gesetz - gedehnt werden (39, 40, 41).

In isotoner Phase werden nach Verkürzungsbeginn der kontraktilen Elemente die serienelastischen Elemente solange gedehnt, bis die dabei entwickelte Kraft gleich der zu tragenden Last ist. Erst jetzt tritt die sichtbare Muskelverkürzung auf. Die serienelastischen Elemente bleiben in dieser Verkürzungsphase in konstanter Länge gestreckt, sodaß der äußere Verkürzungsvorgang genau die Kontraktionsvorgänge der kontraktilen Elemente wiedergibt. Bei Wahl der Faserausgangslänge durch das Preload, wobei die serienelastischen Elemente bereits vorgespannt werden, kann durch Variation der Last (Afterload) ein Bezug zwischen entwickelter Kraft und meßbarer initialer Kontraktionsgeschwindigkeit im Kraft-Geschwindigkeits-Diagramm als hyperbole Kurve aufgetragen werden (Abb. 1). Mit steigender Last und entsprechend ansteigender Kraft T nimmt die Verkürzungsgeschwindigkeit V ab. Der Extremfall mit $V = 0$ kennzeichnet die isometrische Kontraktionsphase bei praktisch unendlich großer Last T (Fixierung beider Muskelenden). Mit abnehmender Belastung nimmt entsprechend die entwickelte Kraft ab, während die Verkürzungsgeschwindigkeit V bis zu einem Grenzwert ansteigt, der durch Afterload = 0 und einen bestimmten Preload gegeben ist. Der Extremfall von V als $V_{\max}$ bei der Gesamtlast = 0 und ent-

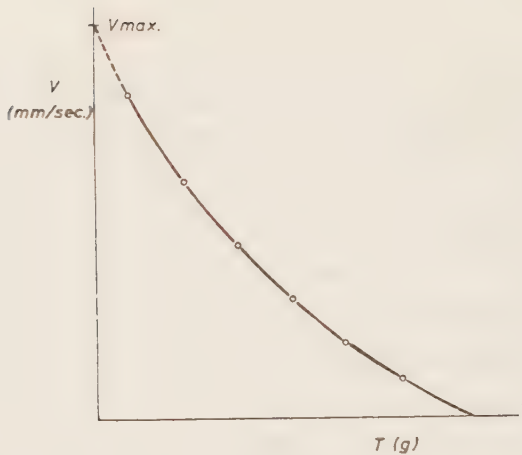


Abb. 1: Kraft-Geschwindigkeits-Beziehung des isolierten Papillarmuskels.
Ordinate: Entwickelte Spannung bzw. Kraft
Abscisse: Initiale Verkürzungsgeschwindigkeit.

sprechend entwickelter Kraft $T = 0$ ist nur durch Extrapolieren der Kraft-Geschwindigkeits-Kurve konstruierbar. Da nun in der isotonen Phase die Verkürzung der kontraktilen Elemente direkt erfaßt wird, gilt der Wert V_{max} des Gesamtmuskels ebenso für die als $V_{CE\ max}$ bezeichnete Verkürzungsgeschwindigkeit der kontraktilen Elemente. In verschiedenen Versuchen (46, 50, 51) wurde festgestellt, daß die Kraft-Geschwindigkeits-Beziehung durch Veränderung von Preload, Afterload und des inotropen Zustandes (etwa durch Herzfrequenzänderung, Gabe von Ca^{++} -Ionen oder Nor-

adrenalin) sich jeweils charakteristisch ändert. Es gilt dabei durch Experimente gesichert, daß $V_{\max}$ sich allein bei inotroper Beeinflussung ändert, während die maximal entwickelte Kraft T darüberhinaus von Preload und Afterload abhängig ist. Die Kontraktilität und ihre Veränderung im Bereich der kontraktilen Elemente lassen sich also ideal durch $V_{\max}$ -Veränderungen feststellen. Die maximale Verkürzungsgeschwindigkeit der kontraktilen Elemente ist damit direkt zur Kontraktilitätsbestimmung verwendbar.

In isometrischer Phase liegen die Interaktionsvorgänge der kontraktilen und serienelastischen Elemente in komplizierter Form vor. Eine Verkürzungsgeschwindigkeit ist nicht direkt meßbar. Bestimmen kann man lediglich die auf die beiden Fixierpunkte des Muskels ausgeübte Kraftentwicklung. Sie gibt direkt die Spannungsentwicklung der serienelastischen Elemente wieder, die durch die Streckung dieser Elemente bei Verkürzung der kontraktilen Elemente auftritt. Registrierbar ist also eine isometrische Spannungs-kurve mit der maximalen Kraft $p_{\max}$ und der maximalen Kraftanstiegsgeschwindigkeit $dp/dt_{\max}$ (Abb. 2).

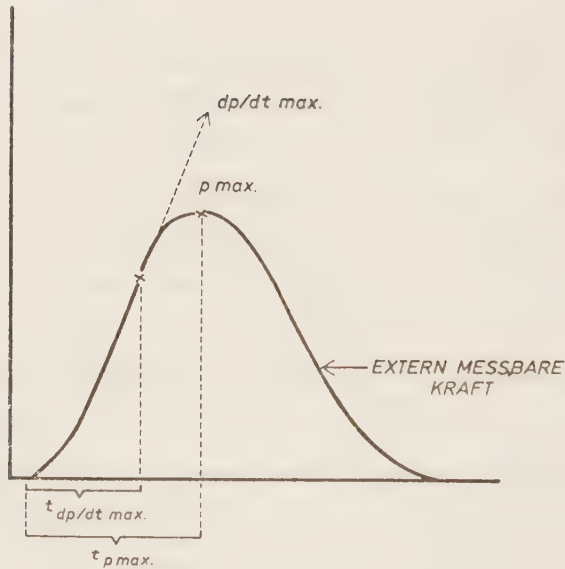


Abb. 2: Isometrische Spannungskurve des isolierten Papillarmuskels.
Ordinate: Zeit, Abscisse: Kraft.

In mehreren Untersuchungen (45, 46, 50, 51) wurde festgestellt, daß bei positiven inotropen Veränderungen $dp/dt \max$ überproportional zu $p \max$ ansteigt, wobei eine Verkürzung der zeitlichen Intervalle von Kontraktionsbeginn bis zum

Punkt von $dp/dt \max$ ($t_{dp/dt \max}$) und zum Punkt $p \max$ ($t_{p \max}$) auftritt. Bei Variation der Faserausgangslänge durch Preloadveränderung konnte allein eine zur $p \max$ -Änderung proportionale $dp/dt \max$ -Änderung beobachtet werden (43). Die zeitlichen Intervalle blieben konstant. Damit ist klar, daß zur Kontraktilitätsbestimmung lediglich diese zeitlichen Aspekte der isometrischen Kraftentwicklung herangezogen werden können. Bei konstantem Preload allerdings ist die Größe $dp/dt \max$ direkt vergleichbar mit $V_{CE \max}$, da ja die Verkürzungsgeschwindigkeit der kontraktilen Elemente in isometrischer Phase ihren Ausdruck in der Geschwindigkeit der durch die Anspannung der serienelastischen Elemente hervorgerufenen äußeren Kraftentwicklung findet. Zu berücksichtigen ist allerdings, daß $dp/dt \max$ auch von der Steifheit der serienelastischen Elemente, erfaßbar als Compliance, abhängt. Wie SIEGEL und SONNENBLICK jedoch angeben, sind bei Kontraktilitätsänderungen lediglich die kontraktilen Elemente, nicht jedoch die serienelastischen Elemente betroffen (45), sodaß die Beziehung $V_{CE \max}$ zu $dp/dt \max$ voll gerechtfertigt ist.

Da unsere Untersuchungen am intakten Herzen durchgeführt werden sollten, stellte sich die Frage, inwieweit die Ergebnisse der Papillarmuskelmechanik auf das intakte Herz übertragbar sind. Zwei wichtige Besonderheiten müssen hier berücksichtigt werden: Zum einen ist das Herz ein Organ innerhalb des gesamten Kreislaufes und wird so ständig von hämodynamischen Veränderungen beeinflusst. Größen wie Preload und Afterload treten als enddiastolisches Füllungsvolumen bzw. enddiastolischer Druck des Ventrikels (6) und als mittlerer Aortendruck auf, im Sinne einer Last, die unter Kraftentwicklung überwunden werden muß. Unter normalen Untersuchungsbedingungen in der Klinik müssen diese Kreislaufgrößen als ständig variabel angesehen werden. Zum anderen stellt das Herz einen Hohlmuskel dar, in dem die Druckentwicklung zur Spannungsentwicklung und zum Herzradius nach LAPLACE in folgender Beziehung steht: Druck p ist proportional der Wandspannung T und proportional zur Summe der Radien r . Wieweit diese Störgrößen ausgeschaltet oder übergangen werden können, kann mittels der Aufzeichnung des Kontraktionsvorganges in der Ventrikeldruckkurve untersucht werden. Vom Fußpunkt der Druckkurve, dem enddiastolischen Druck EDVP als Preload steigt der Ventrikeldruck durch Kontraktion der Herzmuskulatur

bei geschlossenen Herzklappen isovolumetrisch im gesamten Lumen steil an. Da in dieser Phase der Herzradius bei geringen Verschiebungen innerhalb der Wandmuskulatur relativ konstant bleibt, gilt das Laplace-Gesetz in modifizierter Form: $p = \text{Konstante} \times T$. Damit kann der entwickelte Druck p und die gesamte Druckentwicklung im Herzen in dieser Phase direkt mit der Spannungsentwicklung der einzelnen Muskelfasern und somit den isometrischen Vorgängen am isolierten Papillarmuskel verglichen werden. Während die maximale Druckentwicklung $dp/dt \text{ max}$ normalerweise immer in die isovolumetrische Phase fällt, erreicht der entwickelte Druck p sein Maximum erst in der folgenden auxotonen Austreibungsphase, die durch sichtbare äußere Muskelverkürzung und ständigen Druckanstieg bis $p \text{ max}$ gekennzeichnet ist. Da diesem Ventrikeldruckanstieg in auxotoner Phase ein gleicher Aortendruckanstieg entspricht, ist ein ständig wechselndes Afterload ein weiteres Kennzeichen dieser Phase. Aufgrund des inkonstanten Verlaufes der Ventrikeldruckkurven stellt sich die Frage nach einer Erfassung der Kontraktilität des Herzens in situ. Auch für das Gesamt-Herz gilt als ideales Kontraktilitätsmaß die maximale Verkürzungsgeschwindigkeit der kontraktilelemente (16,30). Um aber eine einheitliche Kraft-Geschwindig-

keits-Beziehung aufzustellen und damit V_{max} durch Extrapolieren zu erhalten, muß eine rein isotone Phase vorausgesetzt werden. Übertragen auf das Herz bedeutet dies einen konstanten Druck in der Aorta während der Austreibungsphase als ständig konstantes Afterload, wie es etwa am isolierten Herzen durch entsprechende Manipulation zu verwirklichen wäre (etwa durch konstanten Abfluß der ausgeworfenen Blutmenge). Beim Herz in situ kommt es jedoch in der auxotonen Phase zu einem ständigen Afterloadwechsel, sodaß zum jeweils erreichten Aortendruck (als Afterload) während der Austreibung ein ganz bestimmtes Preload (Faserausgangslänge) gehört. Die Kraft-Geschwindigkeits-Beziehung läßt sich so durch die Summe aller zum jeweiligen Preload gehörenden Kraft-Geschwindigkeits-Kurven darstellen. Da diese Methode sehr aufwendig und unübersichtlich ist, bestimmte im Anschluß an COVELL, ROSS und andere (8) KRAYENBÜHL (23, 24) im Tierversuch die Verkürzungsgeschwindigkeit der kontraktilen Elemente durch Berechnungen aus Messungen in der isovolumetrischen Phase. Er verwendete dabei die Parameter linksventrikuläres Muskelvolumen, enddiastolisches Volumen, enddiastolischer Druck, Wandspannung, intraventrikulärer Druck, Elastizitätsmodul und andere Größen. Die Messungen bzw. die Berechnung dieser

Größen sind jedoch mit einem für die klinische Arbeit nicht möglichen Aufwand verbunden. Da wir in unseren Untersuchungen gerade auch die klinisch praktische Verwendung von Bestimmungsmethoden der Kontraktilität berücksichtigen wollten, mußte der für die Kontraktilitätsbestimmung naheliegendste Wert $V_{\max}$ bzw. $V_{OE \max}$ aus meßtechnischen Gründen ausscheiden. Darüberhinaus ist bei diesen aufwendigen Bestimmungsmethoden mit einer wahrscheinlichen großen Fehlerbreite zu rechnen, wie KRAYENBÜHL gerade für die Bestimmung des enddiastolischen Volumens mittels des Thermodilutionsverfahrens angibt (24).

Wie schon bei der Papillarmuskelmechanik erwähnt, entspricht bei konstantem Preload die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit $dp/dt_{\max}$ direkt der maximalen Verkürzungsgeschwindigkeit der kontraktilen Elemente. Gerechtfertigt wird diese Übertragung auf das Herz in situ durch die nach dem modifizierten Laplace-Gesetz gültige Verwendung des Ventrikeldruckes p statt der auftretenden Spannung T . Durch Versuche am kreislaufisolierten Herzen von Kaninchen (45, 46), wobei eine rein isometrische Kontraktion durch Abklemmen der Aorta bzw. mittels eines im Ventrikel befindlichen flüssigkeitsgefüllten Ballons erzeugt wurde, konnte entsprechend den Ergebnissen der Papillarmuskelmechanik gezeigt werden, daß $dp/dt_{\max}$

sowohl durch inotrope wie auch durch Preload-Änderungen bestimmt wird, während der zeitliche Aspekt $t_{dp/dt \max}$ allein vom kontraktile Zustand abhängt. Diese Ergebnisse lassen sich durch Untersuchungen von ABBOTT und MOMMAERTS (1), SONNENBLICK (52) und anderen über den "Aktiven Zustand" des Herzmuskels vertiefen. Als "Aktiver Zustand" wird der Ablauf der biochemischen Prozesse bezeichnet, die Kraft bzw. Druck und Verkürzung hervorrufen. Die Kontraktilität wird somit durch die jeweilige Dauer und Intensität des "Aktiven Zustandes" bestimmt. Es wurde beobachtet, daß der Verlauf der isometrischen Spannungskurve den Verlauf der Entwicklung des "Aktiven Zustandes" widerspiegelt, wobei der maximale "Aktive Zustand" bereits vor Erreichen der maximal entwickelten Kraft wieder abnimmt (Abb. 3). Charakterisiert wird der "Aktive Zustand" durch die Geschwindigkeit seiner Entwicklung und die Dauer seines Maximums, die direkt proportional der zeitlichen Entwicklung der isometrischen Kontraktion sind, und seiner Intensität, der $dp/dt \max$ entspricht (5, 53). SONNENBLICK zeigte in seinen Untersuchungen am isolierten Papillarmuskel, daß bei positiven inotropen Einflüssen die Intensität des "Aktiven Zustandes" regelmäßig zunimmt, während die zeitliche Entwicklung beispielsweise nach Gabe von Noradrenalin zwar deutlich verkürzt wird, nach Gabe

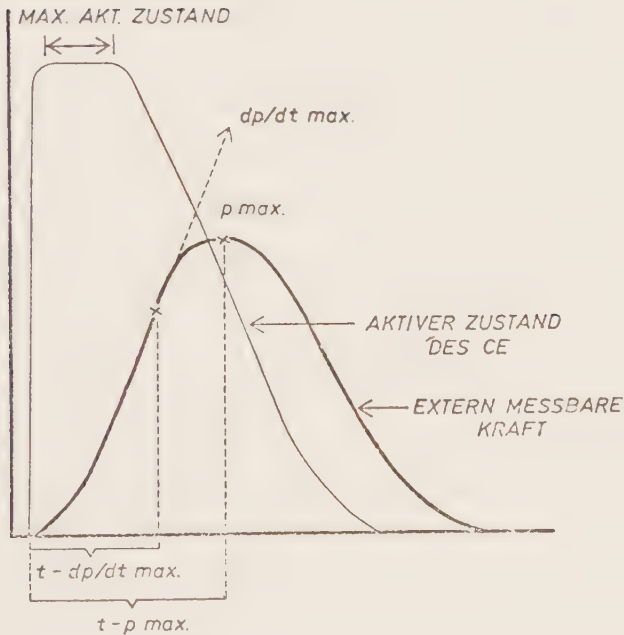


Abb. 3: Beziehung zwischen "Aktivem Zustand" des kontraktiven Elements und extern meßbarer Kraft p bei einer isometrischen Kontraktion.
Ordinate: Zeit, Abscisse: Kraft.

von Strophantin jedoch nur minimal abnimmt. Daraus ergibt sich, daß bei konstantem Preload $dp/dt \max$ zur Kontraktilitätsbestimmung gut verwendbar ist, dagegen $t_{dp/dt \max}$ zwar Preload-unabhängig ist, jedoch nicht immer bei inotropen Änderungen auffallend beeinflusst wird. Beide Para-

meter können in gegenseitiger Ergänzung myokardiale Zustandsänderungen anzeigen.

SIEGEL und SONNENBLICK (45, 46) fanden experimentell eine aus der isometrischen Spannungskurve ableitbare Größe, die sich bei Preload-Änderung analog zu der dabei auftretenden Veränderung von dp/dt max verhält. Im Unterschied zu dieser bei Preload-Wechsel direkten Proportionalität nimmt dp/dt max etwa bei positiv inotropen Einflüssen überproportional zu der gefundenen Größe zu. Der Parameter wird als "integrated isometric tension" (IIT) bezeichnet und berechnet sich aus der Integration der unter der isometrischen Spannungskurve bis zum Druck p max reichenden Kurvenfläche. Für die Ventrikeldruckkurve des intakten Herzens modifizierten SIEGEL und SONNENBLICK die Berechnung so, daß als IIT nun die Fläche gilt, die von der Ventrikeldruckkurve und der waagerechten Verlängerung des enddiastolischen Druckes umrahmt wird. Abgeschlossen wird die Fläche durch das Lot auf das enddiastolische Niveau von dem Punkt der Ventrikeldruckkurve aus, der eineinhalbmals so weit vom Beginn der Kon-

traktion, gemessen an der R-Zacke des synchron mitgeschriebenen EKG, entfernt liegt wie der Punkt von $dp/dt \max$. Damit glaubten SIEGEL und SONNENBLICK, die wirkliche, gesamte Kurvenfläche unter der isovolumetrischen Kontraktion optimal zu erfassen (Abb. 4).

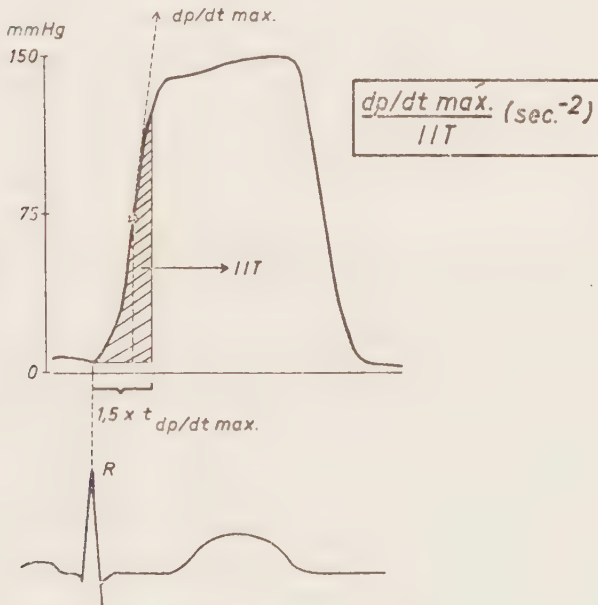


Abb. 4: Bestimmung der Myokard-Kontraktilität nach SIEGEL und SONNENBLICK. Synchroner Aufzeichnung der Druckkurve des linken Ventrikels und des EKG beim Menschen.

Wird aus $dp/dt \max$ und IIT der Quotient gebildet, erhält man einen Index, der sich auf Preloadveränderung hin konstant verhält und bei inotropen Einflüssen als variabler Wert erscheint. Damit wird das Herz unabhängig von seiner Pumpfunktion durch einen Index charakterisiert. Da bei einem experimentellen Vergleich mit $V \max$ ein gleiches proportionales Verhalten dieses Index beobachtet wurde, betrachteten SIEGEL und SONNENBLICK diesen Quotienten als Maß für die Myokardkontraktilität für geeignet.

Ebenfalls aufgrund eines experimentellen Vergleichs schlugen VERAGUT und KRAYENBÜHL (55) einen modifizierten Index vor. Statt der schwer meßbaren Größe IIT verwendeten sie die leichter bestimmbare Strecke "instantaneous developed pressure" (IP), die das Lot vom Punkt $dp/dt \max$ auf das Niveau des enddiastolischen Druckes in mm Hg ausgedrückt darstellt (Abb. 5). Der Quotient $dp/dt \max / IP$ als eigentlicher "Kontraktilitätsindex" besitzt die experimentell gesicherte Eigenschaft, bei Preload-Veränderung in gleicher Weise wie $dp/dt \max / IIT$ unverändert zu bleiben. Diese Eigenschaft beruht hauptsächlich auf einer Proportionalität sowohl von $dp/dt \max$ wie auch von IP

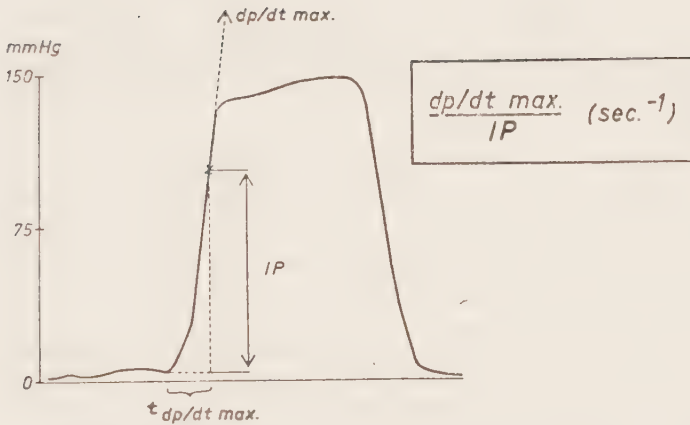


Abb. 5: Bestimmung des Kontraktilitätsindex $dp/dt \max/IP$ nach VERAGUT und KRAYENBÜHL.
Druckkurve des linken Ventrikels beim Menschen.

zum maximal entwickelten Druck $p \max$ - in konstruierter isometrischer Phase gemessen. Es ist weiterhin anzunehmen, daß dieser "Kontraktilitätsindex" auch in einem direkten proportionalen Verhältnis zu $V \max$ steht, da festgestellt wurde, daß dieser Index bei Wechsel des myokardialen Zustandes sich entsprechend zu $dp/dt \max/IIT$ ändert, da $dp/dt \max$ dabei überproportional zu IP zu- bzw. abnimmt. Vorausgesetzt werden muß, daß der Punkt von $dp/dt \max$ auf der Ventrikeldruckkurve noch in der isovolumetrischen

Phase liegt. Da dies bei den normalen Druckverhältnissen im linken Ventrikel zutrifft, konnten wir mit großer Verlässlichkeit diesen relativen "Kontraktilitätsindex" $dp/dt \text{ max} / IP$ verwenden.

III. MESSMETHODEN

A.Registrierung des linksventrikulären Druckablaufes mittels Kathetertipmanometer

Bei üblichen Messungen intrakardialer Druckabläufe werden Hohlkatheter verwendet, die arteriell oder venös bis zum Herzen vorgeschoben werden. Das distale Ende dieser Katheter wird mit einem Meßkopf verbunden. Dafür werden elektrische Membranmanometer ("strain gauges") verwendet, die an elektrische Druckmeßgeräte angeschlossen sind. Der Nachteil dieser Meßmethode liegt darin, daß durch die Flüssigkeitssäule im Hohlkatheter nicht nur Druckwellen fortgepflanzt werden, sondern auch Volumenschiebungen stattfinden. Dazu treten durch die Dehnbarkeit der Katheterwände, soweit nicht starre Metallrohre verwendet werden, Schwingungen auf, die sich in artifizuell auf die Druckkurven aufgesetzten Spitzen äußern (33).

Eine den zeitlichen Abläufen gerecht werdende Messung des Ventrikeldruckes in isovolumetrischer und auxotoner Phase wird durch direkt intrakardiale Druckmessung mittels Kathetertipmanometer erreicht (26)(Abb. 6). Bei diesem Katheter ist der druckempfindliche Meßkopf, das Manometer,



Abb. 6: Kathetertipmanometer MCP-055-5F (Ganzphoto).

auf die proximale Katheterspitze montiert (Abb. 7).

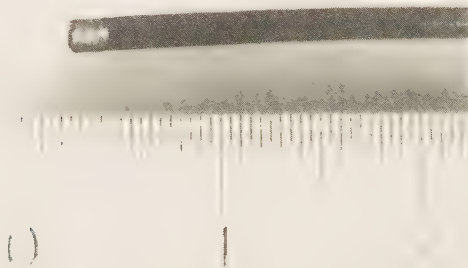


Abb. 7: Kathetertipmanometer (proximales Ende, vergrößert).

Die von Kulite Semiconductor hergestellte MCP-Katheter-Druckaufnehmer-Einheit zeigt mehrere Vorteile: Hohe Eigenfrequenz, sehr kleine druckempfindliche Fläche, verringerte Beschleunigungsempfindlichkeit und einen minimalen Totraum. Von uns wurde das Modell "F" (Flush) benutzt, das im einzelnen durch folgende Daten charakterisiert wird: In das proximale Ende des aus Dacron gefertigten Lehmann-Katheters ist ein Kulite Ultraminiaturaufnehmer eingeklebt (Abb. 8). Der Aufnehmer ist zum

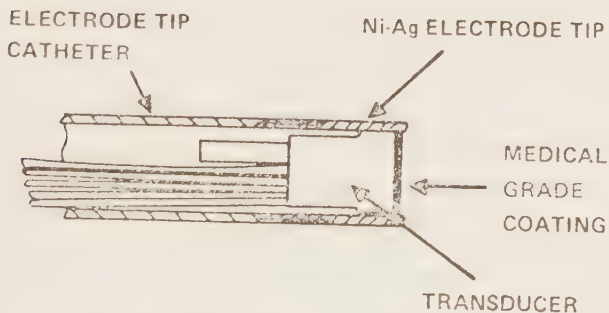


Abb. 8: Kathetertipmanometer (Schema des Meßkopfes).

Schutz gegenüber Körperflüssigkeiten und zur elektrischen

Isolation mit Silikonkautschuk überzogen. Das Aufnehmer-
element besteht aus einer monolithischen Miniatur-
Wheatstone-Brücke, die auf eine Siliziummembran aufdif-
fundiert ist. Der von uns verwendete Katheter vom Typ MCP-
055-5F hat ein Kaliber von 5 F entsprechend einem Durch-
messer von 6,5 Char. bzw. 1,67 mm. Der eingeklebte Auf-
nehmer mit der Typenbezeichnung CQL-055-5 ist in einem
maximalen Druckbereich von 1 000 mm Hg belastbar und hat
eine Eigenfrequenz von 320 kHz. Die Betriebsspannung be-
trägt 5 V. Der gesamte Katheter ist durch Gas sterilisier-
bar. Als von uns beobachtete Nachteile müssen die schwie-
rige Eichung und Nullpunktbestimmung durch den tempera-
turbedingten Nullliniendrift aufgeführt werden. Während vom
Werk 4 - 6 mm Hg Null-Drift in einem Zeitraum von 3 - 4
Stunden angegeben werden, traten in unseren Untersuchungen
durch den Wechsel von Zimmer- und Körpertemperatur erheb-
lich größere Nullverschiebungen auf. Da die bei jeder Un-
tersuchung durchgeführten Eichungen von bestimmten Druck-
differenzen relativ konstant blieben, konnte die Druckent-
wicklung und ihre während der Untersuchung auftretenden
Veränderungen aus der Ventrikeldruckkurve genau abge-
lesen werden. Als variabler Nullpunkt konnte der end-
diastolische Druck der jeweiligen Ventrikeldruckkurve

gewählt werden, da im Zusammenhang mit der Bestimmung des Kontraktilitätsindex lediglich die Differenzen zum enddiastolischen Druck gemessen wurden.

B. Bestimmung des Kontraktilitätsindex $dp/dt \max$ / IP und des Intervalls vom Kontraktionsbeginn bis zum Zeitpunkt von $dp/dt \max$ ($t_{dp/dt \max}$).

Die von dem Aufnehmerelement übertragenen Druckimpulse wurden über einen Hellige-Druckverstärker in einem Atlas Kymographen (Filmgeschwindigkeit 100 mm/sec) photographisch aufgeschrieben. Zur Auswertung der Größen $dp/dt \max$, IP und $t_{dp/dt \max}$ verwendeten wir die nach der Zeit aufgetragene Druckkurve des linken Ventrikels (Abb. 5). Die genannten Meßgrößen wurden wie folgt, bestimmt: Am Wendepunkt des Druckanstieges als der steilsten Stelle der isovolumetrischen Druckentwicklung wurde eine Tangente angelegt. Die Steigung dieser Tangente drückt die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit als der ersten Ableitung des Druckes nach der Zeit aus. Die Berechnung ergab sich als Tangens aus dem Quotienten des Druckes in mm Hg und der Zeit in sec. IP wird von diesem Wendepunkt $dp/dt \max$ als Lot auf das Niveau des enddiastolischen Druckes gemessen.

Die Dimension dieser Strecke ist "Druck " mit der Benennung mm Hg. Aus diesen beiden Größen berechnet sich der Kontraktilitätsindex als der Quotient $dp/dt \max / IP$. Die Dimension "Druck" kürzt sich in diesem Quotienten, sodaß der Index die Dimension "Zeit" als reziproken Wert mit einer Benennung in sec^{-1} besitzt. Wird bei der Messung von $dp/dt \max$ die Abmessung des Druckes identisch mit der Größe von IP gewählt, so stellt die dabei auftretende Ankathete des Tangens, die hier auf dem Niveau des enddiastolischen Druckes zu liegen kommt, in sec gemessen direkt den reziproken Wert des Kontraktilitätsindex dar, da sich der Druck nicht nur in der Dimension, sondern auch in der absoluten Größe wegekürzt. $t_{dp/dt \max}$ wurde durch die Messung des zeitlichen Intervalls von Beginn der Druckentwicklung, gemessen an der R-Zacke des ebenfalls auf der Schreibung des Kymographen festgehaltenen EKG, bis zum Punkt von $dp/dt \max$ bestimmt. Die Dimension ist "Zeit", die Benennung in sec.

IV. GEPRÜFTE NARKOTIKA

A. Propanidid

Propanidid ist ein Kurznarkotikum der Firma Bayer AG und erscheint im Handel als "Epontol^R" (14).

In seiner chemischen Natur ist Propanidid ein 3-methoxy-4-(N,N-diäthylcarbamoyl-methoxy)-phenyl-essigsäure-propyl-ester mit einem Molekulargewicht von 337. Im Blut wird Propanidid zu etwas mehr als 70 % an Proteine (25), hauptsächlich an Albumine gebunden. Der ungebundene Rest wird im Blutplasma und in der Leber durch Pseudocholinesterasen abgebaut (9). Andere enzymatische Abbaumechanismen und die enzymatische Esterhydrolyse spielen nur eine untergeordnete Rolle. Das Spaltungsprodukt, eine nicht toxische und narkotisch unwirksame Säure, wird hauptsächlich über Niere und in geringem Maße über Fäces und Atmung ausgeschieden. (38).

Das im Handel befindliche Epontol^R enthält pro Ampulle 500 mg 5 %iges Propanidid in 10 ml kolloidvisköser Lösung. Als Lösungsvermittler dienen pro Ampulle 1,6 g Mizellophor (Cremophor EL) aus der Gruppe der nichtionogenen Substanzen. Er ist ein hydrophobes polyoxyäthyliertes Castor-Öl (ORPE-Tensid) mit einem Molekulargewicht von

3 170 bei 37° Celsius. Propanidid und sein Lösungsvermittler sind gelöst in 5 %iger gepufferter Kochsalzlösung mit einem pH von 4,9.

Epontol wird intravenös mit weitlumigen Kanülen gespritzt, da die Lösung relativ viskös ist. Die mittlere Dosierung für den Menschen beträgt 5 - 7 mg pro kg Körpergewicht. Aus Gründen der Verträglichkeit sollte eine Ampulle mit 10 ml NaCL-Lösung auf die doppelte Menge 2,5 %igen Propanidids verdünnt werden. Wichtig für den gesamten Narkoseverlauf ist die Injektionsgeschwindigkeit, die laut Gebrauchsanweisung nicht zu kurz gewählt werden sollte, da schon während des ersten Umlaufes die Spaltung des Narkotikums beginnt. Die Initialdosis sollte also in etwa 20 - 40 Sekunden injiziert werden.

Beim Narkoseverlauf wird 10 - 20 Sekunden nach Injektionsende ein schlagartiges Eintreten des Toleranzstadiums beobachtet. An dieses Stadium von etwa 2,5 Minuten Dauer schließt sich eine Zwischenphase von ca. 2 Minuten an. Der Patient ist noch nicht ansprechbar, antwortet jedoch auf schmerzhaft Reize mit Abwehrbewegungen. Für dieses Stadium besteht die völlige retrograde Amnesie. Im folgenden dritten Stadium ist der Patient sowohl ansprechbar als auch örtlich und zeitlich orientiert. Nach 20 - 30

Minuten kann der Patient aufgrund der sehr kurzen Erholungszeit entlassen werden. Nach alleiniger Applikation von Propanidid wird nach 1 bis 2 Stunden eine vollständige Straßenfähigkeit beobachtet.

B. Methohexital

Methohexital wird von der Firma Eli Lilly GMBH hergestellt und erscheint im Handel unter dem Namen "Brevimytal-Natrium^R" (13).

Chemisch gehört Methohexital zur Gruppe der Barbiturate, unterscheidet sich jedoch durch das Fehlen von Schwefel und durch zwei zusätzliche ungesättigte Substituenten im Molekül. In der genauen Zusammensetzung ist Methohexital das Natriumsalz der o-dl-1-methyl-5-allyl-5-(1-methylpentyl-2)-barbitursäure. Methohexital wird in der Blutbahn etwa zu 68 % an Plasmaproteine gebunden (25). Nach Abbau in der Leber in nichttoxische Abbauprodukte erfolgt die Ausscheidung der noch nicht genau bekannten Metabolite durch die Niere. (54).

Im Handel erscheint Methohexital als 500 mg Trockensubstanz in einer 50 ml Flasche. Gelöst wird die Trockensubstanz in 50 ml aqua destillata, 5 %iger Glukoselösung oder physio-

logischer Kochsalzlösung. Man erhält 50 ml 1 %iger Lösung von Methohexital mit einem pH von 11.

Wie Propanidid wird auch Methohexital intravenös gespritzt, wobei aber eine bestimmte Spritzgeschwindigkeit nicht festgelegt ist. In der Regel wird von einer 1 %igen Lösung in 5 Sekunden 1 ml entsprechend 10 mg injiziert. Methohexital wird ähnlich wie Propanidid zur Kurznarkose bei ambulanten Eingriffen oder auch zur Einleitung der Narkose bei längerdauernden Eingriffen genommen. In beiden Anwendungsbereichen ist die Dosierung 2 mg pro kg Körpergewicht gleich. Pharmakologisch gesehen hat Methohexital gegenüber den anderen Barbituraten den Vorteil hoher Wirkungsintensität kombiniert mit kurzer Wirkungsdauer und anschließender, ebenfalls sehr kurzer Erholungszeit. Kurz nach Injektionsschluß befindet sich der Patient schon im Toleranzstadium. Die Gesamtnarkose dauert etwa 5 - 8 Minuten. Durch intermittierende Injektion in Abständen von 4 - 7 Minuten kann eine Narkoseverlängerung erreicht werden. 40 Minuten nach Beendigung einer Methohexitalnarkose können die Patienten als straßenfähig entlassen werden.

V. VERSUCHSANORDNUNG UND UNTERSUCHUNGSGANG

A. Für die Messung verwendete Geräte und ihre Anordnung

Zur Bestimmung der myokardialen Kontraktilität des linken Ventrikels mußte die Ventrikeldruckkurve ihrer zeitlichen Entwicklung und amplitudenmäßig gerecht aufgeschrieben werden. Dazu wurde ein Kathetertipmanometer (s.o.) verwendet, dessen elektrische Impulse in einem Hellige-Druckverstärker (Modell Ma-38K) bei einer Spannung von 300 mV verstärkt direkt am Zeigerausschlag des Druckverstärkers verfolgt werden konnten. Über ein hochfrequentes Galvanometer (800 Hz) wurden die verstärkten Druckamplituden in einem Atlas-4 Photokymograph photographisch mit einer Filmgeschwindigkeit von 100 mm/sec aufgezeichnet. Gleichzeitig konnten an einem ebenfalls an den Hellige-Druckverstärker angeschlossenen Direktschreiber (Atlas-Recorder Modell AZ 8001) bei einer Papiergeschwindigkeit von 10 mm/sec die Ventrikeldruckkurven direkt kontrolliert werden. Der Kathetertipmanometer wurde nach Eröffnung der rechten Arteria radialis vorsichtig proximal in Richtung des linken Ventrikels geschoben. Die jeweilige Lage des Kathetertipmanometers

wurde röntgenologisch beobachtet. Zusätzlich wurden die vom Katheterkopf übertragenen Druckamplituden auf dem Direktschreiber ständig bei einer Papiergeschwindigkeit von 0,25 mm/sec als Wischkurve beobachtet. So wurde eine gelungene Plazierung des Kathetertipmanometers im linken Ventrikel durch Zeigerausschlag des Hellige-Verstärkers bis auf Nullpunktsniveau, durch deutliche Amplitudenvergrößerung der Wischkurve gegen die Nulllinie und durch röntgenologische Beobachtung festgestellt (Abb.9).

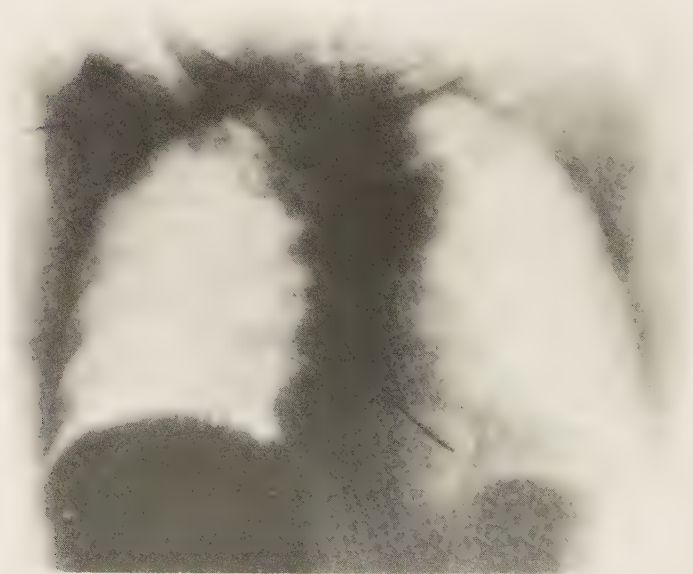


Abb. 9: Röntgenaufnahme des Thorax mit dem Kathetertipmanometer in situ.

Zur Messung des arteriellen Druckes wurde die linke Arteria radialis mittels einer Medicutkanüle (Größe: 18 Ga, der Brunswick Corporation) punktiert. Die Druckaufnahme erfolgte über ein elektisches Membranmanometer (Statham, Modell P 23 Dp), dessen transformierte elektrische Impulse in einem Hellige-Druckmeßgerät (Modell Ma - 88 K) verstärkt wurden. Die Druckamplitude konnte am Zeigerausschlag des Gerätes direkt beobachtet werden und wurde über ein zweites hochfrequentes Galvanometer im Atlas-Kymographen synchron zur Ventrikeldruckkurve registriert.

Die zweite Extremitätenableitung des EKG wurde über ein drittes hochfrequentes Galvanometer synchron zu beiden Druckschreibungen aufgezeichnet.

Das Herzminutenvolumen wurde mit Hilfe der Farbstoffverdünnungsmethode bestimmt (18). Dafür war folgender Versuchsaufbau notwendig: Die Farbstoffinjektion erfolgte mittels einer 1 ml-Glasspritze über einen E-Z CATH-Katheter (der Deseret Pharmaceutical Co. mit einem Lumen von 14 Ga und einer Länge von 24 In.), der durch die punktierte Vena cubitalis möglichst bis in Nähe des rechten Vorhofes eingeführt wurde. Das arterielle Blut wurde zur Bestimmung der Farbstoffkonzentration mit

Hilfe einer elektromotorisch getriebenen Glasspritze (Atlas Automatic, Modell 8009) mit konstanter Absauggeschwindigkeit von 40 ml/min über die in der linken Arteria radialis liegende Medicatkanüle abgesaugt. Bei Durchströmen einer in den Absaugkatheter eingearbeiteten planparallelen Durchflußküvette mit der Schichtdicke von 0,6 mm (Modell ZG 802 von Atlas) verursachte der Farbstoff entsprechend seiner Konzentration im Blut in einem Atlas-Meßkopf (Modell VS 8012) eine Lichtschwächung, die von einer der Lichtquelle gegenständigen Photozelle in elektrische Impulse transformiert wurde. In einem Atlas-Doppeloxymeter (Modell BD 8008) wurden diese Impulse verstärkt. Ein Atlas-Direktschreiber zeichnete die Farbstoffverdünnungskurve durch direkte Schaltung an das Doppeloxymeter mit einer Papiergeschwindigkeit von 10 mm/sec. Für jede einzelne Messung des Herzminutenvolumens wurde 1 mg Indiocyaninfarbstoff Verditest^{R *}) injiziert. Das spektrale Lichtabsorptionsmaximum des Farbstoffes Verditest liegt nahe des isobestischen Punktes des Hämoglobins, sodaß die Farbstoffkonzentration unabhängig von Störungen durch wechselnde

*) Firma Chemo-Pharm-Dorsch, Bremen

O_2 -Sättigung des Blutes registriert werden konnte. Nach Injektion des Farbstoffes in die Blutbahn wird er an Plasmaproteine, hauptsächlich Albumine, gebunden und rasch bei jedem Durchgang durch die Leber abgebaut, sodaß die einzelnen Messungen ohne Bedenken in kurzen zeitlichen Intervallen - in unseren Messungen von einer Minute - vorgenommen werden können. Die am Atlas-Direkt-schreiber aufgeschriebene Farbstoffverdünnungskurve gibt so die Verteilung des Farbstoffes in der Blutbahn während der ersten Zirkulationszeit wieder.

Die Blutgase wurden in einem Hellige-Mikrooxymeter (Modell: 10 851) und einem Mikro-Astrup-Gerät AME 1 bestimmt.

B. Bestimmung der Meßgrößen, Krankengut und Untersuchungsablauf

Folgende Bestimmungsgrößen wurden für die Versuchsauswertung gemessen bzw. berechnet:

Aus der Ventrikeldruckkurve wurden - wie in Kapitel IV B beschrieben - die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit $dp/dt \max$ in mm Hg/sec, der "instantaneous developed pressure" IP in mm Hg, der Kontraktilitätsindex $dp/dt \max/IP$

in sec^{-1} und die Zeit von Beginn der Kontraktion bis zum Punkt von dp/dt max als $t_{\text{dp/dt max}}$ in msec bestimmt. Die Herzfrequenz (Hf) ergab sich durch Auszählen der am Atlas-Direktschreiber geschriebenen Ventrikeldruckkurven.

Systolischer und diastolischer arterieller Druck (AOs und AOd) konnten an der im Atlas-Kymographen geschriebenen arteriellen Druckamplitude gemessen werden durch Vergleich mit der Aortendruckeichung und der Schreibung der Nulllinie vor und nach der Untersuchung. Der mittlere arterielle Druck (AOm) berechnete sich aus der Summe des diastolischen arteriellen Druckes und einem Drittel der Amplitudenhöhe. Alle drei Druckangaben wurden in mm Hg berechnet.

Die Systolendauer (AZ) und die Diastolendauer (EZ) des Herzschlages wurden an der EKG-Aufzeichnung im Atlas-Kymographen von der R-Zacke bis zum Ende der T-Zacke bzw. vom Ende der T-Zacke bis zur nachfolgenden R-Zacke gemessen. Die Benennung ist msec.

Das Herzminutenvolumen errechnete sich aus der vom Atlas-Direktschreiber aufgeschriebenen Farbstoffverdünnungskurve (18). Das oft durch Rezirkulation verfälschte Kur-

venende wurde durch Extrapolieren korrigiert. Der Quotient aus der planimetrierten Kurvenfläche und der Gesamtlänge der Kurve bezeichnet die mittlere Höhe der Farbstoffverdünnungskurve. Die durch die jeweils am Untersuchungsende vorgenommene Farbstoffeichung bestimmte Eichkonstante erlaubte die Umrechnung der mittleren Höhe der Kurve in die mittlere Konzentration des Farbstoffes im strömenden Blut. Das Herzminutenvolumen errechnet sich dann nach der Stuart-Hamilton-Gleichung:

$$HMV = \frac{60 \cdot 100 \cdot I}{c \cdot T}$$

I = Injizierte Menge Farbstoff

c = Mittlere Konzentration des Farbstoffes

T = Passagezeit des Farbstoffes (Länge der
Farbstoffkurve)

Durch Bezugnahme auf die Gesamtkörperoberfläche des Patienten ergab sich der Cardiac-Index (CI) in $l/min \cdot m^2$.

Das Schlagvolumen des Ventrikels erhält man durch Division des Herzminutenvolumens mit der Herzfrequenz nach Umrechnung in ml pro Schlag. Der Schlagindex (SI) ergab sich durch Bezug auf die Gesamtoberfläche des Patienten in ml pro Schlag und m^2 .

Die mittlere Zirkulationszeit (MZZ) wurde als das Intervall vom Zeitpunkt der Farbstoffinjektion bis zum Wendepunkt der abfallenden Farbstoffverdünnungskurve bestimmt, der genau den Punkt angibt, an dem die Hälfte des jeweils gemessenen Volumens registriert ist. Die Zeitangabe versteht sich in sec.

Das thorakale Blutvolumen (ThBV) errechnet sich durch Umrechnen des Herzminutenvolumens auf die Zeiteinheit Sekunde und anschließender Multiplikation mit der mittleren Zirkulationszeit. Da wir in unseren Untersuchungen das Herzminutenvolumen durch Absaugen des arteriellen Blutes distal aus der Arteria radialis bestimmten, ergab sich bei unseren Angaben ein um das Armblutvolumen vergrößertes "needle - to - needle" - Volumen. Auch diese Volumenangabe erfolgte in l/m^2 -Körperoberfläche.

Der Gesamtgefäßwiderstand (R ges.) stellt den Quotienten aus mittlerem arteriellem Druck und Herzminutenvolumen pro Zeit dar. Die Angaben sind in $dyn \cdot cm \cdot sec^{-5}$.

Der myokardiale Zustand und seine Änderungen im Zusammenhang mit Kreislaufveränderungen wurden unter Propanididnarkose an sechs männlichen Patienten und unter Methohexitalnarkose an einer weiblichen Patientin und sechs männlichen Patienten bestimmt. Bezüglich der kardialen Anamnese wurde absichtlich keine Auswahl getroffen, um die Möglichkeit zu haben, ein durchschnittliches Krankengut zu untersuchen. Die Patienten waren für Operationen vorgesehen wie Magenresektion, Herniotomie, Strumaresektion, Cholezystektomie usw. Beide Narkotika wurden mit gleicher Spritzgeschwindigkeit von 30 Sekunden für die gesamte Dosis injiziert. Die Dosierung von Propanidid war 7 mg/kg und die von Methohexital 2 mg/kg Körpergewicht. Bevor die Patienten in den Operationssaal gebracht wurden, wurden sie mit 0,5 mg Atropin^{*)} und 50 - 75 mg Pethidin^{**)} prämediziert. Eine subklinische Dosis Methohexital von 0,5 - 0,75 mg/kg wurde zur Erleichterung der Einführung in die Lachgasanalgesie intravenös injiziert. Nach Relaxierung mit Succinylcholin^{***)}

*) Atropin. sulfur. R, Firma Thilo

**) Dolantin R, Firma Hoechst

***) Lysthenon R, Firma Lentia

(Dosierung: 1mg/kg Körpergewicht, intravenös gespritzt) und nach endotrachealer Intubation wurden die Patienten kontrolliert mit einem N_2O-O_2 -Gemisch im Verhältnis 6 : 2 beatmet. Um zum Untersuchungsbeginn möglichst normale Kreislaufverhältnisse als Ausgangssituation zu erhalten, wurden die Patienten lediglich in der gewöhnlich notwendigen Lachgasanalgesie gehalten. Die Effektivität der Beatmung konnte durch regelmäßige Blutgasanalysen kontrolliert werden. Da die narkotische Wirkung der subklinischen Dosis Methohexital nach der zum Aufbau der Geräte benötigten Zeit mit Sicherheit als abgeklungen angenommen werden konnte, nahmen wir die nach dieser Zeit gemessenen Kontrollwerte als Ausgangswerte eines normalen und relativ stabilen Kreislaufes. Da dieser Zeitraum durchschnittlich nicht unter einer Stunde lag, können wir auch einen störenden Effekt des zur Narkoseeinleitung einmalig verabreichten Succinylcholin auf den enzymatischen Abbau des Propanidid in der nachfolgenden Untersuchungszeit ausschließen. Nach Doenicke erreicht der Pseudocholinesterasespiegel ca. 20 Minuten nach Gabe einer mittleren Dosis von 50-100 mg Succinylcholin wieder seinen Ausgangswert, sodaß die Pseudocholinesterase nach dieser Zeit vollständig für den Propanididabbau zu Verfügung steht (57).

Bei dem im Folgenden angeführten Schema des Untersuchungsablaufes wurde bei jeder Messung die Ventrikeldruckkurve des linken Ventrikels, die arterielle Blutdruckamplitude und das EKG als II. Extremitätenableitung im Atlas-Kymographen, die Ventrikeldruckkurve des linken Ventrikels zusätzlich auf dem Atlas-Direktschreiber und die Farbstoffverdünnungskurve auf einem zweiten Direktschreiber aufgeschrieben.

Zeit	Messungen
Vor Injektion d. Narkotikums	Messungen der 3 Kontrollwerte in kurzen zeitlichen Abständen Blutentnahme zur Blutgasbestimmung
o -30. Sek.	Injektion des Narkotikums
1.-10. Min.	10 Messungen im Abstand von 1 Min. Blutentnahme zur Blutgasanalyse
15.-40. Min.	6 Messungen im Abstand von 5 Minuten. Blutentnahme zur Blutgasanalyse

Nach jeder Untersuchung wurden der Farbstoff, der Ventrikeldruck und der arterielle Druck geeicht.

VI. ERGEBNISSE

Bezüglich des Alters und der Körperoberfläche zeigten beide Untersuchungsgruppen eine gute Übereinstimmung. Für die Untersuchungen nach Injektion von Propanidid ergab sich ein durchschnittliches Alter der Patienten von $45,5 \pm 8,8$ Jahren (Tab. I a) und für die Untersuchungen nach Injektion von Methohexital von $38,9 \pm 6,9$ Jahren (Tab. II a). Die jeweilige Körperoberfläche (Tab. I a und II a) errechnete sich aus der Körpergröße und dem Körpergewicht.

In den Tabellen I a und II a sind weiterhin alle von uns bestimmten Kreislaufgrößen und Parameter der Myokardkontraktilität als Mittelwerte des jeweiligen Patientenkollektives und ihre mittleren Standardabweichungen in absoluten Werten angegeben. Die von uns bei jedem Patienten gemessenen drei Ausgangswerte vor Injektion des Narkotikums wurden zu einem mittleren "Kontrollwert" (Kontr.) zusammengefaßt. Mit ihm werden die maximalen und minimalen Abweichungen der einzelnen Größen nach Injektion des Narkotikums verglichen, wobei für jeden mittleren Maximal- bzw. Minimalwert die

Änderungen gegen den Kontrollwert in ihrem Signifikanzgrad als "p-Wert" errechnet wurden (35).

In Tabelle I b und II b sind analog zu den Tabellen I a und II a die Ausgangswerte und die Veränderungen der Blutgase während der Untersuchungszeit mit ihren mittleren Standardabweichungen in Absolutwerten aufgeführt.

Für beide Narkotika sind in Abbildung 10 und 12 als Kurvenverlauf die prozentualen Änderungen zum Ausgangswert (= 100 %) der sechs wichtigsten Bestimmungsgrößen Jardiak-Index (CI), Herzfrequenz (Hf), Schlag-Index (SI), Kontraktilitätsindex ($dp/dt \text{ max} / IP$), mittlerer Aortendruck (AOM) und Gesamt-Gefäßwiderstand (R ges.) aufgetragen.

Für die Änderungen der Bestimmungsgrößen nach Propanididinjektion ergibt sich folgendes Bild (Abb. 10): Sofort nach Injektion treten in der ersten und zweiten Minute die größten Kreislaufveränderungen und Änderungen des myokardialen Zustandes auf. Auffallend ist das "Absacken" des mittleren Aortendruckes auf 70 % seines Ausgangswertes. Diese Änderung ist hochsignifikant. Die

	Alter (Jahre)	K.O. (m ²)	C.I. (l/min/m ²)	pr. (min ⁻¹)	S.I. (ml/m ²)	$\frac{dp}{dt} \max.$ $\frac{IP}{sec^{-1}}$	$\tau_{dp/dt} \max.$ (msec)	dp/dt max. (mmHg/sec)
Kontr.	45,5 $\pm$ 8,8	1,90 $\pm$ 0,07	2,949 $\pm$ 0,126	75 $\pm$ 3	39,6 $\pm$ 1,3	34,4 $\pm$ 1,8	64,3 $\pm$ 3,5	2617 $\pm$ 122
max.			3,030 $\pm$ 0,274	103 $\pm$ 6	40,7 $\pm$ 2,3	30,7 $\pm$ 5,8	109,4 $\pm$ 18,8	2628 $\pm$ 491
p			> 0,50 N.S.	< 0,001	> 0,50 N.S.	< 0,50 N.S.	< 0,005	> 0,50 N.S.
min.			2,417 $\pm$ 0,370	72 $\pm$ 5	22,9 $\pm$ 2,8	21,1 $\pm$ 4,4	74,3 $\pm$ 13,2	1175 $\pm$ 303
p			< 0,10 N.S.	> 0,50 N.S.	< 0,001	< 0,01	< 0,50 N.S.	< 0,001

	R ges. (dyn.cm.sec ⁻¹)	AOm (mmHg)	AOs (mmHg)	AOD (mmHg)	MZZ (sec)	ThbVI (l/m ²)	AZ (msec)	EZ (msec)
Kontr.	1410 $\pm$ 55	95 $\pm$ 2	133 $\pm$ 3	78 $\pm$ 2	18,5 $\pm$ 0,9	0,885 $\pm$ 0,029	340 $\pm$ 11	530 $\pm$ 27
max.	1667 $\pm$ 210	102 $\pm$ 6	143 $\pm$ 9	81 $\pm$ 6	26,2 $\pm$ 4	0,955 $\pm$ 0,060	350 $\pm$ 25	560 $\pm$ 54
p	< 0,20 N.S.	< 0,20 N.S.	< 0,20 N.S.	> 0,50 N.S.	~ 0,02	< 0,30 N.S.	~ 0,50 N.S.	> 0,50 N.S.
min.	1216 $\pm$ 143	66 $\pm$ 7	89 $\pm$ 10	55 $\pm$ 6	19,3 $\pm$ 2,3	0,861 $\pm$ 0,048	280 $\pm$ 16	320 $\pm$ 38
p	< 0,20 N.S.	< 0,001	< 0,001	< 0,001	> 0,50 N.S.	> 0,50 N.S.	< 0,02	< 0,005

Tab. 13: Kontroll-, Maximal- und Minimalwerte der Kreislaufparameter mit Standardabweichungen und p-Werten im Verlauf der Propanidid-Narkose (7 mg/kg) beim Menschen (n=6).

	I	II	III
pO ₂	—	—	—
O ₂ Sätt.	94 ± 0,9	94 ± 1,0	94 ± 1,1
pCO ₂	34,3 ± 2,0	32,7 ± 2,4	32,8 ± 2,1
pH	7,48 ± 0,0	7,49 ± 0,0	7,47 ± 0,0
St. Bic.	25,7 ± 1,5	25,1 ± 1,1	24,9 ± 0,8

Abb. 16. Mittelwerte und Standardabweichungen der I., II. und III. arter. Blutgasanalyse im Verlauf der Propanidid-Narkose (7 mg/kg) beim Menschen.

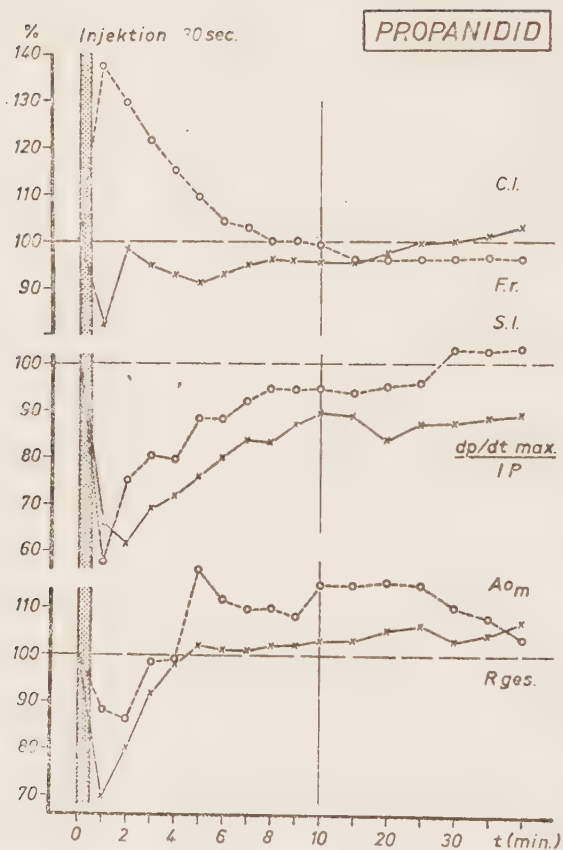


Abb. 10: Verhalten von Kreislaufparameter beim Menschen nach Gabe von 7 mg/kg Propanidid (n = 6)

Blutdruckamplitude nimmt dabei fast um die Hälfte ab. Diese Depression wird begleitet von einer deutlichen Verkleinerung des Herzminutenvolumens; der Cardiac-Index sinkt auf ca. 82 % seines Ausgangswertes. Durch den typischen, stark signifikanten, initialen Frequenzanstieg auf ca. 137 % kommt es zu einer ebenfalls signifikanten Verkleinerung des Schlagvolumens; der Schlagindex nimmt auf weniger als 60 % seines Ausgangswertes ab. Als ursächlich für diese Depression der Kreislaufgrößen kann in geringem Maße die in den ersten beiden Minuten auftretende Gefäßdilatation, die sich in einer Abnahme des Gesamt-Gefäßwiderstandes auf unter 90 % ausdrückt, hauptsächlich aber die stark signifikante Depression des myokardialen Zustandes angesehen werden. Der Kontraktilitätsindex fällt in den ersten beiden Minuten nach Injektion um fast 40 % von $34,4 \pm 1,8 \text{ sec}^{-1}$ auf $21,1 \pm 4,4 \text{ sec}^{-1}$. Erwähnt sei die hier auftretende, kreislaufbedingte, signifikante Zunahme der mittleren Zirkulationszeit von $18,5 \pm 0,9 \text{ sec}$ auf $26,2 \pm 2,3 \text{ sec}$ und die leichte Vergrößerung des thorakalen Blutvolumenindex um ca. $0,070 \text{ l/m}^2$. Interessant ist die Bestätigung des Kontraktilitätsindex durch die signifikante

Zunahme des Zeitintervalls $t_{dp/dt \max}$ um 70 % und die ebenfalls signifikante Abnahme von $dp/dt \max$ auf unter 50 % (Abb. 15). In der dieser allgemeinen Depression folgenden Zeit tritt eine Rückkehr der Kreislaufgrößen auf Normalwerte ein. So sinkt die Herzfrequenz stetig bis zur achten Minute auf den Ausgangswert und liegt mit 72 ± 5 Schlägen pro Minute bis zum Untersuchungsende nur knapp unter dem Kontrollwert. Durch diesen raschen Frequenzabfall steigt der Schlagindex in der zweiten Minute auf 75 % seines Ausgangswertes und kehrt bis zur achten Minute auf Normalwerte zurück. Entsprechende Besserung des Cardiac-Index bis auf fast 100 % fällt bereits in der zweiten Minute auf; sie kann jedoch bedingt durch den zu raschen Frequenzabfall nicht aufrechterhalten werden. Ein neuerlicher Rückgang auf ca. 92 % pendelt sich erst in der fünfundzwanzigsten Minute endgültig wieder auf 100 % ein. Mitbedingt wird dieser zweite Tiefstand des Cardiac-Index in der fünften Minute wahrscheinlich durch die schnelle Rückkehr des Gefäßwiderstandes auf 100 % und den in der fünften Minute folgenden Anstieg auf über 115 %. Dadurch vor allem kommt es bis zur vierten Minute zu einer Aortendruck-

einstellung auf den Ausgangswert. Bis zum Untersuchungs-
ende wird durch die ständig erhöhte Vasokonstriktion
der mittlere Aortendruck auf Werten etwas über dem
Kontrollwert liegend gehalten. Somit bleibt auch der
nur langsam auf seinen endgültigen Wert von ca. 90 %
in der zehnten Minute ansteigende Kontraktilitätsindex
und der analoge Verlauf von $t_{dp/dt \max}$ und - in An-
näherung - der von $dp/dt \max$ (Abb. 15) ohne Einfluß
auf den Aortendruck. Vielleicht kann jedoch durch die-
sen ständig deprimierten Myokardzustand die nur zögern-
de endgültige Besserung des Cardiac-Index und des
Schlagindex erklärt werden. Bei Untersuchungsabbruch
nach der vierzigsten Minute werden abgesehen von einer
schwachen Herzfrequenzerniedrigung erhöhte Werte des
Cardiac-Index, des Schlagindex, des mittleren Aorten-
druckes und des Gesamt-Gefäßwiderstandes beobachtet, die
natürlich nicht signifikant sind. Der thorakale Blut-
volumenindex und die mittlere Zirkulationszeit sinken
sofort nach der initialen Zunahme wieder auf den Aus-
gangswert. Bei der starken Herzfrequenzzunahme in den
ersten Minuten nach Injektion resultiert eine signifi-
kante Verkürzung der Systolendauer und der Diastolen-
dauer. Während die Abnahme der Diastolendauer von $530 \pm$

27 msec auf 320 ± 38 msec in diesem Ausmaß auch sonst bei Herzfrequenzerhöhungen normalerweise beobachtet werden kann, muß die Verkürzung der Systolendauer um ca. 70 msec schon als pathologische Veränderung betrachtet werden.

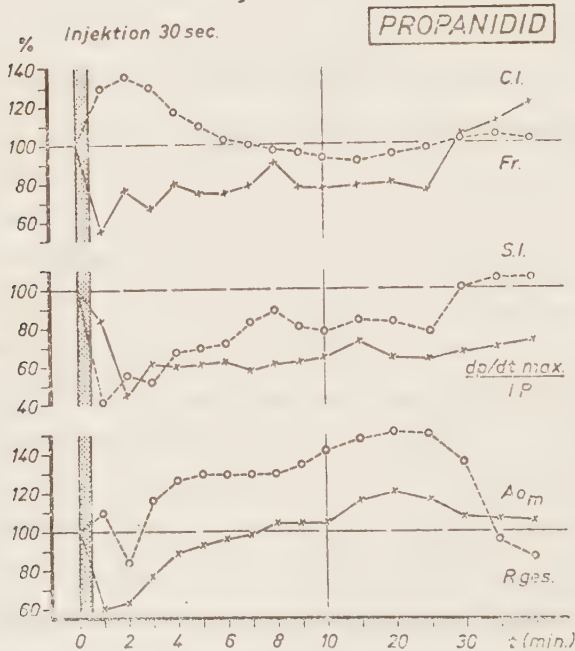


Abb. 11: Verhalten von Kreislaufparameter bei einem Patienten nach Gabe von 7 mg/kg Propanidid.

In Abbildung 11 sind die Untersuchungsergebnisse eines Einzelpatienten als besonders hervorstechendes Beispiel einer myokardialen Depression gezeigt. Der Kontraktilitätsindex geht um über die Hälfte auf ca. 45 % seines Ausgangswertes zurück und erhöht sich bis zum Untersuchungsende nur mäßig auf Werte, die 75 % des Ausgangswertes nicht überschreiten. Als Folge dieser immensen Myokarddepression tritt eine langanhaltende Verkleinerung des Cardiac-Index und des Schlagindex auf, während der mittlere Aortendruck durch die starke kreislaufregulatorische Vasokonstriktion - der Gesamt-Gefäßwiderstand steigt auf über 150 % seines Ausgangswertes - auf Normalwerten gehalten wird. Die Herzfrequenz zeigt außer dem typischen initialen Anstieg keine Besonderheiten.

Nach Injektion von Methohexital können folgende Beobachtungen gemacht werden:

Auch hier werden die auffallendsten Kreislaufveränderungen sofort nach Injektion registriert (Abb. 12). Bemerkenswert ist der langanhaltende, stark erniedrigte signifikante Abfall des Gesamt-Gefäßwiderstandes um

	Alter (Jahre)	K.O. (m ²)	G.I. (l/min/m ²)	Fr. (min ⁻¹)	S.I. (ml/m ²)	$\frac{dp}{dt} \max.$ IP ⁻¹ (sec ⁻¹)	t _{dp} /dt max. (msec)	dp/dt max. (mmHg/sec)
Kont.	38,9 ± 6,9	1,85 ± 0,08	3,222 ± 0,233	71 ± 2	46,2 ± 2,4	32,3 ± 3,6	73,6 ± 7,3	1943 ± 115
max.			3,844 ± 0,344	93 ± 4	45,1 ± 2,2	33,5 ± 7,7	83,2 ± 16,9	2000 ± 200
p			< 0,20 N.S.	< 0,001	> 0,50 N.S.	> 0,50 N.S.	> 0,50 N.S.	> 0,50 N.S.
min.			2,951 ± 0,218	70 ± 7	41,4 ± 4,0	28,8 ± 6,7	71,6 ± 14,9	1504 ± 399
p			> 0,50 N.S.	> 0,50 N.S.	< 0,30 N.S.	> 0,50 N.S.	> 0,50 N.S.	< 0,20 N.S.

	R ges. (dyn.cm.sec ⁻¹)	ACm (mmHg)	AOS (mmHg)	AOD (mmHg)	MZZ (sec)	THVI (l/m ²)	AZ (msec)	EZ (msec)
Kont.	1465 ± 130	101 ± 4	145 ± 6	79 ± 2	18,7 ± 0,9	0,967 ± 0,042	271 ± 8	446 ± 12
max.	1699 ± 312	104 ± 9	151 ± 14	85 ± 6	22,8 ± 2,6	1,005 ± 0,087	300 ± 21	460 ± 56
p	< 0,50 N.S.	> 0,50 N.S.	> 0,50 N.S.	< 0,30 N.S.	< 0,10 N.S.	> 0,50 N.S.	< 0,20 N.S.	> 0,50 N.S.
min.	1066 ± 167	89 ± 7	122 ± 11	72 ± 6	15,0 ± 1,4	0,919 ± 0,016	260 ± 8	323 ± 22
p	< 0,20 N.S.	< 0,15 N.S.	< 0,10 N.S.	< 0,20 N.S.	< 0,05	> 0,50 N.S.	< 0,50 N.S.	< 0,001

Tab. 11a: Kontroll-, Maximal- und Minimalwerte der Kreislaufparameter mit Standardabweichungen und p-Werten im Verlauf der Methohexital-Narkose (2 mg/kg) beim Menschen (n=6).

	I	II	III
pO ₂	89 ± 5,6	88 ± 8,0	90 ± 6,2
O ₂ Sätt.	95 ± 0,8	94 ± 1,3	95 ± 1,1
pCO ₂	34 ± 2,4	33 ± 1,9	31 ± 1,4
pH	7,47 ± 0,0	7,47 ± 0,0	7,49 ± 0,0
St. Bic.	25,7 ± 1,5	25,2 ± 0,9	25,4 ± 1,0

Tab. 1. Mittelwerte und Standardabweichungen der I., II. und III. arter. Blutgasanalyse im Verlauf der Methohexital-Narkose (2mg/kg) beim Menschen.

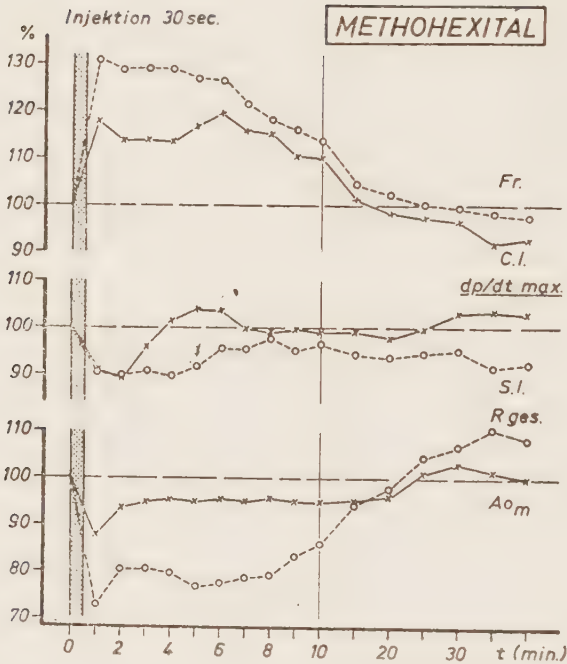


Abb. 12: Verhalten von Kreislaufparameter beim Menschen nach Gabe von 2 mg/kg Methohexital.

über 25 % des Ausgangswertes. Erst von der achten bis zur fünfundzwanzigsten Minute findet eine zunehmende Vasokonstriktion statt. Der Aortendruck kann nur dadurch knapp auf Normalwerten gehalten werden, daß neben einer starken Steigerung der Herzfrequenz auf über 130 % und

einem nur langsamen Wiederabsinken bis zur fünfundzwanzigsten Minute eine Zunahme des Herzminutenvolumens auftritt. Der Cardiac-Index vergrößert sich um ca. $0,6 \text{ l/m}^2$ entsprechend 20 % des Kontrollwertes. Lediglich in der ersten Minute sinkt der mittlere Aortendruck unter 90 %. Diese optimale Kreislaufregulation läßt sich damit erklären, daß über die gesamte Untersuchungszeit ein beinahe ständig konstanter myokardialer Zustand vorherrscht. Abgesehen von einem Absinken um ca. 10 % in den ersten beiden Minuten pendelt der Kontraktilitätsindex mit geringen Abweichungen um seinen Kontrollwert. Auffallend ist auch hier wieder das inverse Verhalten von $t_{dp/dt \text{ max}}$, während $dp/dt \text{ max}$ diesmal nur einen dem Kontraktilitätsindex grob analogen Verlauf aufweist (Abb. 15). Der Schlagindex ändert sich initial nach Injektion und spielt sich auf ein mittleres Niveau von etwa 95 % seines Ausgangswertes ein. Gegen Versuchsende liegen Herzfrequenz und Cardiac-Index knapp unter 100 %. Der mittlere Aortendruck hat seinen Kontrollwert wieder erreicht, während der Gesamt-Gefäßwiderstand immer noch um ca. 10 % erhöht ist. Gleich nach Injektion nimmt die mittlere Zirkulationszeit von $18 \pm 0,9 \text{ sec}$ auf $15,0 \pm 1,4 \text{ sec}$ ab, während der thorakale Blutvolumenindex um

ca. $0,080 \text{ l/m}^2$ sich verkleinert. Deutlich kommt hier die ebenfalls Herzfrequenz-bedingte Verkürzung der Diastolendauer von $446 \pm 12 \text{ msec}$ auf $323 \pm 22 \text{ msec}$ zum Ausdruck. Dagegen ist die Abnahme der Systolendauer um nur 11 msec nicht weiter beachtenswert.

Zur Verdeutlichung der zum Teil durch die starke Gefäß-dilatation nach Injektion von Methohexital hervorgerufenen Kreislaufdepression ist in Abbildung 13 das Untersuchungsergebnis eines Einzelpatienten aufgezeichnet.

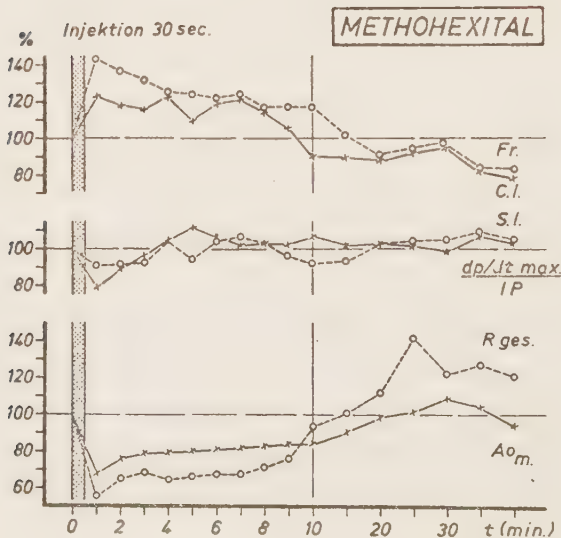


Abb. 13: Verhalten von Kreislaufparameter bei einem Patienten nach Gabe von 2 mg/kg Methohexital.

Hier sinkt der Gesamt-Gefäßwiderstand bis unter 60 % des Ausgangswertes ab und erholt sich erst nach der neunten Minute. Bei dieser starken Gefäßerweiterung kann selbst durch einen Frequenzanstieg auf über 140 % und eine Vergrößerung des Cardiac-Index um über 20 % der mittlere Aortendruck nicht auf Normalwerten gehalten werden. Er ist bis zur zehnten Minute auf ca. 80 % erniedrigt und kehrt entsprechend dem Anstieg des Gesamt-Gefäßwiderstandes wieder auf seinen Ausgangswert zurück. Der Kontraktilitätsindex zeigt auch hier keine besonderen Abweichungen. Nach der initialen Abnahme auf ca. 80 % pendelt er sich ab der dritten Minute auf seinen Kontrollwert ein. Auch der Schlagindex bleibt in der Untersuchungszeit ziemlich konstant. Im Gesamten betrachtet zeigen auch nach Injektion von Methohexital diese Einzelwerte einen dem Gruppenverhalten analogen Verlauf.

In Abbildung 14 ist die Reaktion der Myokardkontraktilität nach Injektion von Propanidid und im Vergleich dazu in einem zweiten Diagramm nach Injektion von Methohexital wiedergegeben. Die zum Kontrollwert prozentuale Verände-

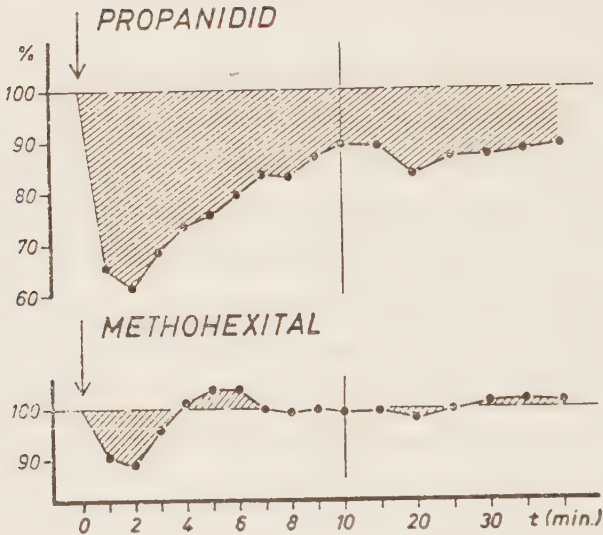


Abb. 14: Vergleich der Wirkung von Propanidid (7 mg/kg) und Methohexital (2 mg/kg) auf die Myokardkontraktilität beim Menschen (ausgedrückt durch den Kontraktilitätsindex nach VERAGUT und KRAYENBÜHL).

Die Depression des Kontraktilitätsindex nach Injektion der Narkotika ist durch die von der Kurve umschriebene schraffierte Fläche verdeutlicht. Dem unscheinbaren Verhalten des Kontraktilitätsindex nach Methohexital-Injektion steht die starke und längeranhaltende Depression nach Propanidid-Injektion gegenüber.

Das Verhalten der drei mit dem Myokardzustand eng verflochtenen Parameter Kontraktilitätsindex, $t_{dp/dt \max}$ und $dp/dt \max$ sowohl nach Injektion von Propanidid wie auch von Methohexital wird in Abbildung 15 miteinander verglichen. Alle drei Größen sind in prozentualer Abweichung von ihrem Kontrollwert über die ganze Untersuchungszeit aufgetragen. Während der Kontraktilitätsindex und $t_{dp/dt \max}$ eine reziproke Proportionalität zeigen, verläuft $dp/dt \max$ nur bezüglich der Richtung annähernd synchron zum Verlauf des Kontraktilitätsindex. Die direkte Proportionalität des Kontraktilitätsindex zum reziproken Wert von $t_{dp/dt \max}$ wird durch die Gleichung

$$\text{Kontraktilitätsindex} = \text{Konstante } K \frac{1}{t_{dp/dt \max}}$$

charakterisiert. Aus jeweils 90 Einzelwerten errechnete sich die Konstante K als ein Wert von $K = 2,1698$.

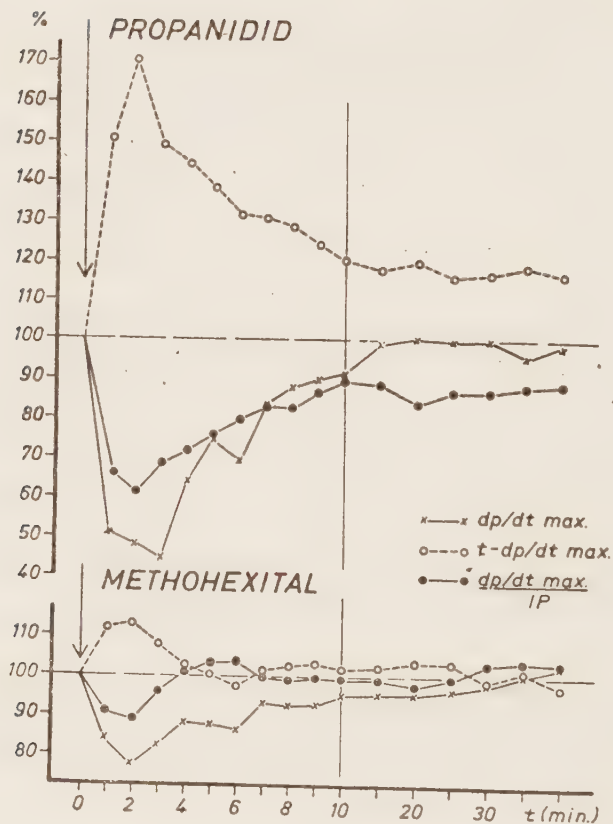


Abb. 15: Verhalten der Kontraktilitätsparameter: Kontraktilitätsindex $\frac{dp}{dt} \max / IP$, die Zeit von Beginn der Kontraktion bis zur maximalen Druckanstiegsgeschwindigkeit $t_{dp/dt \max}$ und die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit $dp/dt \max$.

VII. DISKUSSION

A. Diskussion der Ergebnisse

Die in der Klinik wohl am einfachsten zu bestimmende Kreislaufgröße ist neben der Herzfrequenz der arterielle Blutdruck mittels der unblutigen Messmethode nach Riva-Rocci. Mit diesen beiden Meßgrößen wurden in den letzten Jahren vielfach Kreislaufuntersuchungen nach der Injektion von Propanidid vorgenommen. Übereinstimmend berichten CLARK und DUNDEE (7), EICHLER und KUKULINUS (11), HARRFELD (17), HOWELLS (21), LANGREHR (27), PODLESCH und ZINDLER (37) und andere von einem Blutdruckabfall von ca. 30 % des Ausgangswertes in der ersten Minute nach Propanididinjektion. Zugleich wurde meist ein initialer Frequenzanstieg, selten eine Bradykardie beobachtet. Da dieser Druckabfall und die Tachykardie gewöhnlich schon in der zweiten Minute rückläufig waren und spätestens bis zum Erwachen des Patienten aus der Kurznarkose beide Kreislaufgrößen völlig normal waren, hielten die genannten Autoren diese Kreislaufdepression für nicht sehr bedeutend und beschrieben lediglich geringe Auswirkungen des Propanidid auf den Kreislauf. Bei einem Vergleich dieser Ergebnisse mit unseren Werten ist freilich zu berücksichtigen, daß die Dosierung

und die Injektionstechnik der einzelnen Autoren verschieden sind und mit unserem Anwendungsverfahren nicht übereinstimmen. Während die Dosierung sich im allgemeinen zwischen 4 und 10 mg/kg bewegt, wurde die Injektionsgeschwindigkeit fast ausschließlich kürzer als in unseren Untersuchungen gewählt. Die jeweilige Gesamtdosis wurde in zehn bis zwanzig Sekunden injiziert. Durch unsere Messungen - wir injizierten 7 mg/kg in 30 Sekunden - kann zwar der kurze Verlauf der Blutdruckdepression und der Tachykardie bestätigt werden, jedoch kann unserer Ansicht nach daraus nicht auf den Zustand des Gesamtkreislaufes geschlossen werden. Unsere Messungen des in der vierten Minute rapide ansteigenden Gesamtkreislaufwiderstandes und der langanhaltenden, leichten Depression des Herzminutenvolumens sprechen eindeutig für enorme kreislaufregulatorische Vorgänge in der Zeit, in der der Blutdruck und teilweise auch die Herzfrequenz wieder im Normbereich sind. Übereinstimmend mit unseren Ergebnissen eines abfallenden Herzminutenvolumens, Schlagvolumens und arteriellen Blutdrucks und eines regulatorischen Anstieges des Gefäßwiderstandes beschreibt BEER (2) die Kreislaufveränderung nach Injektion von 7 mg/kg Propanidid in 30 Sekunden. SCHORER und FOERSTER (44), die 500 mg Propanidid in

5 - 10 Sekunden injizierten, und HENSCHEL und BUHR (19), die die gleiche Menge in sogar nur 5 Sekunden verabreichten, konnten einen Anstieg des Herzminutenvolumens nach Injektion von Propanidid von ca. 40 % messen, den sie mit dem Abfall des Gefäßwiderstandes und dem Frequenzanstieg in der ersten Minute erklären. Nach fünf bis sechs Minuten normalisierte sich der Kreislauf wieder. Als Ursache der initialen Kreislaufdepression geben SCHORER und FOERSTER den Einfluß der bei Propanididnarkose auftretenden Atmungsänderung an. Alle Meßergebnisse der aufgeführten Autoren wurden bei spontaner, unkontrollierter Atmung erhalten. Nach Injektion von Propanidid beobachteten sie eine initiale Hyperventilation mit anschließender Hypoventilation bis zur Apnoe in manchen Fällen. SCHORER und FOERSTER sehen in diesem Wechsel der Atmung einen entscheidenden Faktor für Kreislaufveränderungen. Sie bezeichnen die Veränderung der Herzfrequenz als "reflektorische Veränderung" infolge Steigerung der Atmung. Sie nehmen dabei durch den Nervus vagus vermittelte Reflexe an. Der direkte nervale oder humorale Ansatzpunkt von Propanidid auf die Atmung und die entsprechenden biochemischen Reize sind noch nicht geklärt. Da unsere Meßergebnisse bei kontrollierter Beatmung der Patienten erhalten wurden,

müssen von uns Atmungsbeeinflussungen durch Hyper- oder Hypoventilation ausgeklammert werden, zumal durch intermittierende Blutgasanalysen die Effektivität der Beatmung überwacht wurde. Als Ursache der allgemein beobachteten Kreislaufdepression können wir die direkt negativ inotrope Wirkung des Narkotikums Eponthol^R auf das Myokard angeben. Aus unseren Messungen des kontraktilen Zustandes des Herzens mittels des Kontraktilitätsindex geht eindeutig eine Depression der Myokardkontraktilität um fast 40 % des Ausgangswertes in den ersten beiden Minuten hervor. Daß die Beeinträchtigung des Myokards sehr schwerwiegend ist, zeigt die langanhaltende Depression des Kontraktilitätsindex. Bei Untersuchungsende, also 40 Minuten nach Injektionsbeginn, wurden noch immer um 10 % verminderte Werte des Kontraktilitätsindex gegenüber dem Ausgangswert gemessen. Der initiale Blutdruckabfall wird durch die starke initiale Verminderung des Myokardkontraktilität und weniger durch die synchrone, geringe Verminderung des Gesamt-Gefäßwiderstandes in den ersten beiden Minuten hervorgerufen. Daß der Blutdruck sich schon nach der ersten Minute bessert und in der vierten Minute seinen Ausgangswert wieder erreicht, ist allein durch starke Vasokonstriktion im Anschluß an die initiale

Gefäßerweiterung möglich. Bis zum Untersuchungsende wird dieser erhöhte Gesamt-Gefäßwiderstand benötigt, um den Abfall des myokardialen Zustandes soweit ausgleichen zu können, daß bei alleiniger Messung des Blutdruckes ein normaler Kreislaufwert beobachtet wird. Aus dieser Art der Kreislaufbeobachtung kann nicht festgestellt werden, wie zögernd nur Herzminutenvolumen und Schlagvolumen wieder auf Ausgangsniveau zurückkehren. Insofern ist die alleinige Registrierung des Blutdruckes nach Propanididinjektion irreführend, da die kreislaufregulatorischen Mechanismen normale Kreislaufverhältnisse - gemessen am arteriellen Blutdruck - vortäuschen.

Nach Injektionen von Methohexital wird zwar auch eine allgemeine Kreislaufdepression registriert, jedoch wird der myokardiale Zustand - abgesehen von einem initialen schwachen Abfall um ca. 10 % - nicht beeinflusst. Der Kontraktilitätsindex bewegt sich nach der dritten Minute auf dem Niveau seines Kontrollwertes. Die beobachtete Depression des arteriellen Blutdruckes ist möglicherweise eine Folge der von uns registrierten, auffallenden Abnahme des Gesamt-Gefäßwiderstandes(42). Dabei kann angenommen werden, daß die periphere Vasodilatation, die erst 15-20 Minuten nach Injektion wieder abklingt, sowohl durch einen direkten Angriff des Narkotikums an der Gefäßwandmuskulatur wie auch durch eine zentrale nervale Regelung stattfindet.

Eine entsprechende Zunahme des Herzminutenvolumens wurde von uns fast spiegelbildlich zum Verlauf des Gefäßwiderstandes gemessen, sodaß der arterielle Blutdruck konstant auf einem wenig erniedrigten Niveau gehalten werden kann. Selbstverständlich tritt als regulatorischer Vorgang eine langanhaltende Frequenzsteigerung auf, die von einer Verkleinerung des Schlagvolumens begleitet wird.

Durch unsere Messungen des myokardialen Zustandes und der Kreislaufgrößen konnten wir also einen Unterschied in der Wirkungsweise von Propanidid und Methohexital ermitteln: Bei Propanidid tritt primär eine Myokarddepression auf, die eine allgemeine Kreislaufdepression verursacht. Sekundär werden dadurch kreislaufregulatorische Mechanismen ausgelöst, die den arteriellen Blutdruck sofort und das Herzminutenvolumen nur zögernd wieder auf Normalwerte bringen. Im Falle des Methohexital wird primär eine starke Gefäßdilatation ausgelöst, sodaß der arterielle Blutdruck absinkt. Durch sekundär ausgelöste Kreislaufregulation kann der Blutdruck trotz ständig erniedrigtem Gesamt-Gefäßwiderstand durch Fre-

quenzerhöhung und Vergrößerung des Herzminutenvolumens fast auf dem Ausgangsniveau gehalten werden. Methohexital hat beim Menschen beinahe keine Wirkung auf das Myokard.

B. Kritik der von uns zur Kontraktilitätsbestimmung benutzten Parameter

Zur Kontraktilitätsmessung verwendeten wir einen Index, der experimentell von VERAGUT und KRAYENBÜHL (55) aufgestellt wurde. Um die Exaktheit dieser Kontraktilitätsmessung zu überprüfen, bestimmten wir in unseren Untersuchungen einen zweiten Parameter, der nach Angaben aus der Literatur zur Kontraktilitätsmessung verwendet werden kann (24, 34, 46), nämlich $t_{dp/dt \max}$. Da diese Größe in direktem Zusammenhang mit dem "Aktiven Zustand" steht (52), kann sie einen Wechsel des "Aktiven Zustandes" und damit der Kontraktilität anzeigen. Nach unseren Ergebnissen steht der Kontraktilitätsindex in umgekehrter Proportionalität zu $t_{dp/dt \max}$. Als verbindende Konstante errechnete sich der Wert: 2,1698. Es ist also möglich, die myokardiale Kontraktilität mittels beider Parameter in ihrer relativen Änderung in gleicher Weise zu bestimmen. Die inverse Beziehung der

Größen wird durch die Abbildung 15 bestätigt, wo die prozentualen Abweichungen der beiden Parameter aufgetragen sind. Die Verwendung des Zeitparameters zur Kontraktilitätsmessung schlugen bereits SIEGEL und SONNENBLICK aufgrund von umfangreichen Untersuchungen vor (46). MASON (34) kommt nach Untersuchungen an 19 Patienten zu der Ansicht, diesen Parameter im Zusammenhang mit der Größe $dp/dt \max$ zu verwenden. Wie aus Abbildung 15 jedoch gut zu sehen ist, besteht nur annäherungsweise ein Zusammenhang der Verläufe von $dp/dt \max$ und von dem Kontraktilitätsindex und damit von $dp/dt \max$ und wirklichen Kontraktilitätsänderungen. Die Abhängigkeit vom Preload und damit von allgemeinen Kreislaufveränderungen beeinflusst den Verlauf von $dp/dt \max$ so, daß zwar eine grobe Änderung der Kontraktilität noch erkannt werden kann, exakte Angaben jedoch nicht möglich sind. Hingewiesen sei nochmals auf die Einschränkung der Verwendbarkeit von $t_{dp/dt \max}$ zur Kontraktilitätsmessung, da SONNENBLICK darauf hinweist, daß myokardiale Zustandsänderungen nicht immer in einer Verkürzung der Dauer des "Aktiven Zustandes", sondern bei fast gleicher Dauer nur in einem Anwachsen der Intensität des "Aktiven Zustandes" sich äußert (52). Bei einer vergleichenden Verwendung mit dem von uns benutz-

ten Kontraktilitätsindex kann diesem Umstand Rechnung getragen werden, da der Punkt von $dp/dt \max$, dessen Wert gesondert im Zähler des Kontraktilitätsindex berechnet werden muß, von der Intensität des "Aktiven Zustandes" bestimmt wird. Versagen dieser beiden Parameter der Kontraktilität $dp/dt \max / IP$ und $t_{dp/dt \max}$ wird lediglich einmal von KRAYENBÜHL erwähnt (24).

KRAYENBÜHL berichtet von einer bescheidenen inotropen Änderung durch akute Frequenzsteigerung, die lediglich durch Ansteigen von $dp/dt \max$ bei konstantem enddiastolischem Volumen und konstantem Aortendruck registrierbar war, während die Kontraktilitätsparameter $dp/dt \max / IP$ und $t_{dp/dt \max}$ aus nicht geklärten Gründen sich nicht entsprechend änderten. Ein Versagen des Kontraktilitätsindex allein tritt weiterhin immer dann auf, wenn der Punkt von $dp/dt \max$ nicht mehr in der isovolumetrischen Phase liegt. Dies kann der Fall sein bei einer Mitralinsuffizienz, bei einem Ventrikelseptumdefekt oder bei zu niedrigem Aortendruck, da sich dann die Herzklappen zu früh öffnen. Nach SIEGEL und SONNENBLICK (46) stellt sich eine Verfälschung von $dp/dt \max$ ein, wenn der Druck hinter den Herzklappen 30 % unter dem theoretisch maximal entwickelbaren, isovolumetrischen Ventrikeldruck liegt. Dieser Fall kann für den

linken Ventrikel bei einer großen A-V-Fistel auftreten und ist für den rechten Ventrikel ständig verwirklicht, da der diastolische pulmonale Druck nur einige mm Hg beträgt.

Um zu überprüfen, wie weit man sich auf unsere Bestimmungsmethodik des Kontraktilitätsindex verlassen kann, sind im folgenden Vergleiche unseres Kontrollwertes mit einem Mittelwert des Index nach Untersuchungen von KRAYENBUHL (24) aufgeführt:

Kontrollwerte von $dp/dt \max / IP \text{ (sec}^{-1}\text{)}$:

KRAYENBUHL 1969 (24) : $33,6 \pm 6,3$
(n = 33)

Eigene Untersuchungen : $33,4 \pm 2,7$
(n = 18)

Zuletzt sei erwähnt, daß die Bestimmungsgröße "Schlagindex" zur Kontraktilitätsbestimmung ungeeignet ist. Wie aus den Abbildungen 10 und 12 zu erkennen ist, zeigt der Verlauf des Schlagindex wenig Ähnlichkeit mit dem Verlauf des Kontraktilitätsindex. Die Ventrikel-füllung als Preload und der mittlere Aortendruck als Afterload sind doch zu große Störgrößen, sodaß eine veränderte Kontraktilität keine proportionale Veränderung des Schlagvolumens verursacht.

C. Diskussion der Kreislaufwirkung der beiden
Narkotika und ihrer Bedeutung für die klinische
Praxis

Ohne Zweifel bedeuten Kurznarkotika für die Anwendung bei ambulanten Eingriffen einen großen Vorteil. Sie zeigen bei hoher Wirkungsintensität eine kurze Wirkungsdauer, sodaß die Zeit der Analgesie für kleinere chirurgische Eingriffe genügt und, andererseits der Patient nach äußerst kurzen Erholungszeiten wieder völlig straßenfähig ist. Beide Vorteile beinhalten die Kurznarkotika Propanidid und Methohexital. Da beide Narkotika als Nebenwirkung insbesondere einen Abfall des arteriellen Blutdrucks verursachen, stellt sich für die praktische Anwendung die Frage, welche Komplikationen nach Injektion der Narkotika auftreten können und wie ihnen entgegengewirkt werden kann. Aus unseren Untersuchungen hat sich ergeben, daß Propanidid negativ inotrop auf das Myokard wirkt, während im Vergleich dazu Methohexital keine bedeutende inotrope Veränderung, sondern lediglich eine periphere Gefäßdilatation hervorruft. Die in der Praxis beobachteten Blutdruckdepressionen sind für beide Narkotika damit erklärt. Nach Injektion von Propanidid traten jedoch in manchen Fällen Überempfindlichkeitsreaktionen auf, die auf eine

allergische Komponente hinweisen (2). Als Ursache dafür wird die Freisetzung von Histamin nach Injektion von Eponthol diskutiert (10). Die in der Literatur öfters erwähnte Abnahme des Gefäßwiderstandes und eine Myokarddepression könnten dadurch erklärt werden. Denn BERNAUER und andere (3) konnten die Histaminwirkung am Meerschweinchenherzen analysieren, bei welchem nach Histamingabe ein Frequenzanstieg und ein entsprechend erhöhter O_2 -Verbrauch des Herzens registriert wurden. Nach einem "Frühversagen" des Herzens durch schlechtere O_2 -Versorgung infolge eines erhöhten pulmonalen Gefäßwiderstandes kam es durch Bronchospasmus und hypoxische Myokardschädigung zu einem "Spätversagen" des Herzens. Falls durch Eponthol^R beim Menschen Histamin freigesetzt würde, könnten damit in den Extremfällen die Kreislaufwirkungen des Narkotikums geklärt sein. Deswegen untersuchte LORENZ zunächst die Histaminfreisetzung nach Injektion von Propandid (31) und im Anschluß nach Injektion allein des Lösungsmittlers Cremophor EL (32). Nach alleiniger Injektion des Cremophor EL konnte LORENZ im Hundeversuch einen Anstieg der Histaminkonzentration im Blut um 90 % feststellen, während beim Menschen keine Veränderungen auftraten. Analog dazu konnte er nach Injektion des

Lösungsvermittlers beim Menschen keinen signifikanten Blutdruckabfall registrieren, während der Druckabfall beim Hund signifikante Werte zeigte. Beim Hund bestand eine Korrelation zwischen Anstieg der Histaminkonzentration und Abfall des Blutdrucks. Eine Histaminfreisetzung durch die narkotisch wirksame Substanz des Eponthol beim Menschen ist damit freilich nicht ausgeschlossen und erscheint nach den früheren Untersuchungen von LORENZ (31) in manchen Fällen sogar als wahrscheinlich. LORENZ beobachtete nämlich nach Injektion des vollständigen Narkotikums Eponthol ^R beim Menschen eine Histaminfreisetzung. Da jedoch in der Praxis während der Propanididnarkose bei Patienten die auf Histaminfreisetzung hinweisenden allergischen Reaktionen relativ selten auftraten, halten wir eine regelmäßige Freisetzung von Histamin nach Injektion von Propanidid für unwahrscheinlich. Zudem muß angeführt werden, daß die von uns beobachtete Myokarddepression sofort nach Injektion auftrat. Da eine eventuelle Histaminfreisetzung frühestens nach der fünften Minute nach Injektionsbeginn zu erwarten ist, kann eine damit zusammenhängende Myokardbeeinflussung erst in der sechsten Minute registriert werden. So kann zumindest für unsere Untersuchungen eine durch Histamin bedingte

Myokarddepression ausgeklammert werden. Wir halten deswegen für wahrscheinlich, daß die Depression des Myokards direkt durch eine negativ inotrope Wirkung des Narkotikums Propanidid auf das Herz hervorgerufen wird. Trotzdem möchten wir bei auftretenden Komplikationen die Gabe eines Antihistaminikums empfehlen, da eine Histaminfreisetzung nicht ausgeschlossen werden kann. Für die Anwendung von Propanidid in der Klinik geben wir zu bedenken, daß die in der Literatur vielfach als komplikationslos aufgeführte intermittierende Injektion von Propanidid zur Narkoseverlängerung trotzdem sehr risikoreich ist. Da die jeweils folgende Injektion in der dritten Minute erfolgen muß, wird das Myokard, dessen Kontraktilität zu diesem Zeitpunkt um ca. 30 % unter ihrem Ausgangswert liegt, zusätzlich schwer belastet. Eine dadurch bedingte Myokarddepression um mehr als 40 % (Depression nach der ersten Injektion) ist theoretisch sehr wahrscheinlich.

Als Kontraindikation für Propanididnarkosen führen wir bei Patienten schon vorhandene Myokardschäden und Fälle mit Coronarinsuffizienz auf. Zur Prophylaxe und entsprechend zur Therapie einer bei Propanididnarkose auftretenden Komplikation empfehlen wir die Gabe von inotropiesteigernden Mitteln (z.B. Digitalis, Calzium,

usw.), da immer mit einer extremen Myokarddepression gerechnet werden muß. Bei allergischen Reaktionen können Antihistaminika und Cortison verabreicht werden.

Im Vergleich zu Propanidid wird die Kreislaufdepression nach Injektion von Methohexital nicht durch Verschlechterung des myokardialen Zustandes, sondern durch Gefäßdilatation verursacht (42). Insofern sollte bei Patienten mit ausgesprochenem Mangel an zirkulierendem Blutvolumen (z.B. im haemorrhagischen Schock) auf eine Methohexitalnarkose verzichtet werden. Prophylaktisch und therapeutisch bietet sich natürlich eine Volumenauffüllung mit Blut, Plasma oder Ersatzlösungen an. In Notfällen kann zur Überbrückung ein vasokonstriktorisches Mittel gegeben werden.

Wie hieraus ersichtlich ist, sind Komplikationen nach Injektion von Methohexital, die auf eine extreme Gefäßdilatation zurückzuführen sind, wesentlich einfacher zu behandeln. Solche Zwischenfälle werden mit Sicherheit erfolgreicher bekämpft als nach Propanididinjektion auftretende Myokarddepressionen. Hier liegt eine direkte Schädigung des Myokards vor, sodaß schwere Komplikationen nicht ausgeschlossen werden können. Unter diesem

Gesichtspunkt ist bei der Indikationsstellung größte Vorsicht geboten (12, 15, 22).

Allerdings gelten diese Aussagen ausschließlich für die von uns untersuchte und von der Firma Bayer empfohlene Dosierung von 7mg/kg Propanidid bei einer Injektionsdauer von 30 sec für die gesamte Dosis. Da die kreislaufregulierenden Organe Herz und Gehirn normalerweise gut durchblutet sind, ist bei zunehmender Injektionsgeschwindigkeit, also bei abnehmender Injektionsdauer für die Gesamtdosis, mit einer in der ersten Zirkulationszeit zunehmenden Anflutung des Narkotikums und zunehmend negativ inotroper Wirkung auf das Herz zu rechnen. Insofern wäre eine Verlängerung der Injektionsdauer und einer eventuellen Dosierungsminderung im Hinblick auf die herzscheidende Wirkung von Propanidid sicher zu empfehlen.

VIII. ZUSAMMENFASSUNG

Aufgrund von Kreislaufzwischenfällen bei Narkosen mit dem Ultrakurznarkotikum Eponthol^R wurden Untersuchungen über das Verhalten einzelner Kreislaufgrößen und insbesondere über Änderungen des myokardialen Zustandes nach Injektion von Propanidid angestellt. Im Vergleich dazu wurde das Kurznarkotikum Brevimytal-Natrium^R auf seine Kreislaufwirksamkeit untersucht. Die Kontraktilität des linken Ventrikels wurde an einem "Kontraktilitätsindex" nach VERAGUT und KRAYENBÜHL gemessen, der sich aus der Ventrikeldruckkurve ableiten läßt. Die Druckkurven des linken Ventrikels konnten zeit- und amplitudengerecht mittels des Kathetertipmanometers aufgenommen werden. Die aus diesen Kurven abgeleitete Kontraktilitätsbestimmung nach VERAGUT und KRAYENBÜHL erwies sich als klinisch durchaus anwendbar.

Die Kreislaufuntersuchungen wurden bei 13 Patienten vorgenommen. Folgendes Ergebnis wurde erhalten: Nach Injektion von Propanidid tritt primär eine Depression der myokardialen Inotropie auf. Durch kreislaufregulatorische Vorgänge wurde der abgesunkene arterielle Blutdruck auf Normalwerten gehalten. Nach Injektion von Methohexital trat primär eine allgemeine Gefäßdilatation auf,

die durch kreislaufregulatorische Mechanismen ausgeglichen werden konnte. Dabei wurde nur eine geringfügige Beeinträchtigung des myokardialen Zustandes registriert. In der klinischen Anwendung der Kurznarkotika können Komplikationen bei Methohexitalnarkosen durch Volumenauffüllung des Kreislaufes behoben werden, während bei Propanididnarkosen die Beeinträchtigung der Myokardkontraktilität zu ernststen Zwischenfällen führen kann.

Durch eine verlängerte Injektionsdauer eventuell kombiniert mit einer Herabsetzung der Dosierung von Propanidid ließe sich wahrscheinlich die negativ inotrope Wirkung von Propanidid vermindern.

IX. LITERATURVERZEICHNIS

1. ABBOTT, B.C.; W.F.H.M. MOMMAERTS
A Study of Inotropic Mechanisms in the Papillary Muscle Preparation.
J. Gen. Physiol. 42 (1959) 533.
2. ANTER, J.; R. BEER; A. DOENICKE; R. DUDZIAK; W.F.HENSCHHEL;
K. HORATZ; D. LANGREHR; P. LAWIN; M. ZINDLER
Gefahren und Komplikationen der Propanididnarkose.
Podiumsgespräch bei der Jahrestagung des Berufsverbandes Deutscher Anaesthesisten am 8. November 1969 in Berlin.
Z. prakt. Anästh. Wiederbeleb. 4 (1969) 393.
3. BERNAUER, W.; J. MAHLSTEDT; S. BOLLHAGEN; F. HAHN
Zur Analyse der Histaminwirkung am Meerschweinchenherzen.
Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmak. 264 (1969) 216.
4. BLINKS, J.R.
On the Measurement of Myocardial Contractility.
Anaesthesiology 28 (1967) 800.
5. BRADY, A.J.
Time and Displacement Dependence of Cardiac Contractility: Problems in Defining the Active State and Force-Velocity Relations.
Fed. Proc. 24 (1965) 1410.
6. BRAUNWALD, E.; J. ROSS
The Ventricular End-Diastolic Pressure.
Amer. J. Medicine 34 (1963) 147.
7. CLARCE, R. S. J.; J. W. DUNDEE
Vorläufige Beobachtungen mit einem neuen Phenoxyessigsäure-Derivat Propanidid.
Anaesthesiologie und Wiederbelebung 4 (1965) 202.

8. COVELL, J.W.; J. ROSS; E.H. SONNENBLICK; E. BRAUNWALD
Comparison of the Force-Velocity Relation and the
Ventricular Function Curve as Measures of the
Contractile State of the Intact Heart.
Circulat. Res. 19 (1966) 364.
9. DOENICKE, A.; J. KROMEY; J. KUGLER; J. KLEMPA
Experimental Studies of the Breakdown of Epontol:
Determination of Propanidid in Human Serum.
Brit. J. Anaesth. 40 (1968) 415.
10. DOENICKE, A.; W. LORENZ
Histaminfreisetzung und anaphylaktische Reaktion
bei intravenösen Narkosen.
Der Anaesthesist 19 (1970) 413.
11. EICHLER, J.; K. KUKULINUS
Epontolnarkose zur Einleitung der Neuroleptanalgesie.
Z. Prakt. Anästh. Wiederbeleb. 3 (1968) 207.
12. GEBHARDT, W.
Alpha- und Betarezeptoren und deren pharmakologische
Beeinflussung.
Med. Klin. 64 (1969) 822.
13. GEBRAUCHSANWEISUNG
der Firma Eli Lilly GMBH Giessen: BREVIMYTAL NATRIUM ^R.
14. GEBRAUCHSANWEISUNG
der Firma Bayer AG: EPONTOL ^R.
15. GRAHAM, T.F.; J. ROSS; J.W. COVELL; E.H. SONNENBLICK;
R.L. CLANCY
Myocardial Oxygen Consumption in Acute Experimental
Cardiac Depression.
Circulat. Res. 21 (1967) 123.

16. HAMACHER, J.
Die Steilheit des intrakardialen Druckanstieges in der isometrischen Phase der spontanen Herzaktion als Kriterium einer pharmakologischen Wirkungsanalyse am Warmblüterherz in situ.
Naunyn Schmiederbergs Arch. Exp. Path. Pharmac. 238 (1960) 73.
17. HARRFELD, H.P.
Technik und Erfahrung bei 2 700 Kurznarkosen mit Propanidid.
Anaesthesiologie und Wiederbelebung 4 (1965) 182.
18. HEGGLIN, R.; W. RUTISHAUSER; G. KAUFMANN; E. LUTHY; H. SCHEU
Kreislaufdiagnostik mit der Farbstoffverdünnungsmethode.
Thieme Verlag, Stuttgart, 1962.
19. HENSCHEL, W.F.; G. BUHR
Kreislaufuntersuchungen während der Propanidid-Kurznarkose.
Anaesthesiologie und Wiederbelebung 4 (1965) 227.
20. HERPFER, G.E.
Über die Messung der Kontraktionsfähigkeit des Herzmuskels.
Der Anästhesist 19 (1970) 35.
21. HOWELLS, T.H.; J.R. ODELL; E. HARNIK
Eine klinische Untersuchung über Propanidid.
Anaesthesiologie und Wiederbelebung 4 (1965) 209.

22. KETTLER, D.; L. COTT; I. HENSEL; H.J. EBERLEIN;
P.G. SPIECKERMANN; H.J. BRETSCHNEIDER
Narkosebedingte Veränderungen hämodynamischer Parameter, die den Sauerstoffverbrauch und die Überlebens- und Wiederbelebungszeit des Herzens beeinflussen.
Mitteilung des III. Europäischen Kongresses für Anaesthesiologie, Prag, August-September 1970.
23. KRAYENBÜHL, H.P.
Kraft-Geschwindigkeits-Beziehung der isovolumetrischen Phase der linksventrikulären Systole beim Hund (Ganztier).
Helv. Physiol. Acta 25 (1967) 200.
24. KRAYENBÜHL, H.P.
Die Dynamik und Kontraktilität des linken Ventrikels.
S. Karger Verlag, Basel (Schweiz) - New York 1969.
25. KURZ, H.
Einfluß der physikalisch-chemischen Eigenschaften von Kurznarkotika auf den "hang over".
Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmak. Exp. Path. 255 (1966) 33.
26. KURZFORMKATALOG 1/70
der Firma Kulite Semiconductor, MT-Messtechnik-GMBH.
27. LANGREHR, D.
Endoanaesthetische Wirkungen von Propanidid und ihre Bedeutung für das Verhalten von Kreislauf und Atmung.
Anaesthesiologie und Wiederbelebung 4 (1965) 239.
28. LANGREHR, D.
Pharmakologische und klinische Anwendung des Ultrakurznarkotikums Epontol^R.
Vortrag am 4. Dezember 1968 anlässlich des Colloquiums über "Probleme der Anästhesiologie" in Gut Moorbeck bei Wildeshausen, herausgegeben von Bayer-Pharma-Büro Bremen.

29. LAWIN, D.
Sind Komplikationen nach Kurznarkosen mit Epontol bekannt?
Z. Prakt. Anaesth. Wiederbeleb. 3 (1968) 341.
30. LOCHNER, W.
Physiologische Grundlagen einer Therapie des Kreislaufversagens.
Anaesthesiologie und Wiederbelebung 48 (1970) 1.
31. LORENZ, W.; A. DOENICKE; S. HALBACH; I. KRUMEY; E. WERLE
Histaminfreisetzung und Magensaftsekretion bei Narkosen mit Propanidid (Epontol^R).
Klin. Wschr. 47 (1969) 154.
32. LORENZ, W.; R. MEYER; A. DOENICKE; A. SCHMAL; H.J. REIMANN; M. HUTZEL; E. WERLE
On the Species Specifity of the Histamine Release from Mast Cell Stores by Cremophor-EL.
Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmak. in presso.
33. LÜTHY, E.; H.D. SCHEU; V.P. VERAGUT; H.P. KRAYENBÜHL; M. GANDER
Hämodynamische Meßmethoden in der klinischen Kardiologie.
Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss. 21 (1965) 386.
34. MASON, D.T.; E.H. SONNENBLICK; J. ROSS; J.W. COVELL; E. BRAUNWALD
Time to Peak dp/dt: A Usefull Measurement for Evaluating the Contractile State of the Human Heart.
Circulation 32 (1965) 145.
35. FATAU, K.
Zur statistischen Beurteilung von Messungsreihen.
Biologisches Zentralblatt 63 (1943) 152.

36. PODLESCH, I.
Sind Komplikationen nach Kurznarkosen mit Epontol bekannt?
Z. Prakt. Anaesth. Wiederbeleb. 3 (1968) 343.
37. ✓ PODLESCH, I.; M. ZINDLER
Klinische Erfahrungen mit Propanidid.
Anaesthesiologie und Wiederbelebung 4 (1965) 160.
38. PÜTTER, J.
Über den fermentativen Abbau von Propanidid.
Anaesthesiologie und Wiederbelebung 4 (1965) 61.
39. REICHEL, H.
Quantitative Beziehung zwischen Ruhe- und Reizzustand des Skelettmuskels.
Zeitschrift für Biologie 97 (1936) 429.
40. REICHEL, H.
Die physiologischen Grundlagen der Herzmechanik.
Klin. Wschr. 24 (1946) 1.
41. REICHEL, H.
Das plastische und elastische Element des Herzmuskels.
Pflügers Archiv 257 (1953) 202.
42. SANKAWA, H.
Cardiovascular Effects of Propanidid and Methohexital Sodium in Dogs.
Acta anaesth. Scand. Suppl. XVII (1965) 55.
43. SCHARPER, W.K.A.; P. LEWI; A.H.M. JAGENEAU
The Determinants of the Rate of Change of the left Ventricular Pressure (dp/dt).
Arch. Kreisl. Forsch. 46 (1965) 27.

44. SCHORER, R.; G.v. FOERSTER
Der Effekt einer Propanidid- und Methoxyfluran-
Anaesthesie auf das Herzzeitvolumen.
Z. Prakt. Anaesth. Wiederbeleb. 3 (1968) 431.
45. SIEGEL, J.H.; E. H. SONNENBLICK
Isometric Time-Tension Relationships as an Index
of Myocardial Contractility.
Circ. Res. 12 (1963) 597.
46. SIEGEL, J.H.; E.H. SONNENBLICK
The Quantification of Myocardial Contractility in
Dog and Man.
Cardiologia 45 (1964) 189.
47. SOGA, D.
Die Beeinflussung der Myokardkontraktilität durch
Propanidid, Methohexital und Halothan: Vergleichende
Untersuchungen am isolierten Papillarmuskel, Ganztier
und Mensch.
117. Koll. der Münch. Med. Fak., München, 1970.
48. SOGA, D.; R. BEER
Experimentelle und klinische Untersuchungen über
die Beeinflussung der Myokardkontraktilität durch
Narkotika.
Mitteilg. des III. Europ. Kongr. für Anaesthesiologie,
Prag, August-September 1970.
49. SOGA, D.; H. BRECHTELSBAUER; R. BEER
Wirkung von Propanidid, Methohexital und Halothan
auf die isometrische Kontraktion des isolierten
Herzmuskels.
Z. Prakt. Anaesth. Wiederbeleb. 1970. Im Druck.

50. SONNENBLICK, E.H.
Force-Velocity Relations in Mammilian Heart Muscle.
Amer. J. Physiol. 202 (1962) 931.
51. SONNENBLICK, E.H.
Implication of Muscle Mechanics in the Heart.
Fed. Proc. 21 (1962) 975.
52. SONNENBLICK, E.H.
Active State in Heart-Muscle.
J. Gen. Physiol. 50 (1967) 661.
53. SONNENBLICK, E.H.; A.G. MORROW; J.F. WILLIAMS
Effects of Heart Rate on the Dynamics of Force
Development in the Intact Human Ventricle.
Circ. Res. 33 (1966) 945.
54. SUNSHINE, I.; J.G. WHITWAM; W.W. FIKE; B. FINKLE;
J. LEBEAU
Distribution and Excretion of Methohexitone in Man.
Brit. J. Anaesth. 38 (1966) 23.
55. VERAGUT, U.P.; H.P. KRAYENBÜHL
Estimation and Quantification of Myocardial Contractility
in the Closed-Chest Dog.
Cardiologia 47 (1965) 96.
56. WIRTH, W.; F. HOFFMEISTER
Pharmakologische Untersuchungen mit Propanidid.
Anaesthesiologie und Wiederbelebung 4 (1965) 17.
57. DOENICKE A.; SCHMIDINGER ST.; KRUMEY I.
Suxamethonium and Serum cholinesterase
Brit. J. Anaesth. 40 (1968) 834.

Herrn Professor Dr.R.Beer danke ich sehr für die Überlassung des Themas und für Rat und Hilfe bei der Durchführung der Arbeit.

Herrn Professor Dr.K.Kramer danke ich für den Beistand bei der Entwicklung der methodischen Grundlagen der Kontraktilitätsbestimmung.

Mein besonderer Dank gilt Frau Priv.Doiz.Dr.D.Soga für die hilfreiche Unterstützung bei den Untersuchungen und der Ausarbeitung der Ergebnisse.

Ebenso danke ich der MTA Fräulein V.Hack und meinem Mitarbeiter J.Andrae für die große Hilfe bei der Durchführung und Auswertung der Untersuchungen.

LEBENS LAUF

BADER Hans Bruno Herbert

Geboren: am 9.10.1948 in Dinkelsbühl

Vater: BADER Otto, Chirurg

Mutter: BADER Irene, geborene Seidl

Schule: 1954 - 1958: Volksschule in Dinkelsbühl

1958 - 1967: Humanistisches Gymnasium

in Dinkelsbühl

1967: Abitur

Studium: Im Wintersemester 1967/68 Beginn des Studiums
der Humanmedizin an der Universität München

Im Sommersemester 1968: Vorphysikum,

Im Wintersemester 1970: Physikum,

Im Frühjahr 1973 (12.2. - 18.6.): Staatsexamen

Am 3.7.1973: Promotion

